

CHEMOTHERAPIE MALIGNER TUMOREN
ENDOKRINER ORGANE

LIESELOTTE ZILBAUER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0002

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK II, KLINIKUM GROSSHADERN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND : PROF. DR. G. PAUMGARTNER

CHEMOTHERAPIE MALIGNER TUMOREN
ENDOKRINER ORGANE

DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
LIESELOTTE ZILBAUER
AUS NÜRNBERG

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. H.J. Karl

Mitberichterstatter : Professor Dr. G. Paumgartner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Professor Dr. K. Mann

Dekan : Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen
Prüfung : 11.12.1986

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	1
2	HAUPTTEIL	2
2.1	CHEMOTHERAPIE MALIGNER HYPOPHYSEN- TUMOREN	2
2.1.1	Maligne Hypophysentumoren	2
2.1.2	Chemotherapie maligner Hypophysen- tumoren	4
2.1.3	Diskussion	4
2.2	CHEMOTHERAPIE MALIGNER EPIPHYSEN- TUMOREN	5
2.2.1	Maligne Epiphysentumoren	5
2.2.2	Chemotherapie maligner Epiphysen- tumoren	7
2.2.2.1	Chemotherapie der Germinome	7
2.2.2.2	Chemotherapie der embryonalen Karzinome	14
2.2.2.3	Chemotherapie der Chorioncarcinome	17
2.2.2.4	Chemotherapie der malignen Pinealome	20
2.2.3	Diskussion	21
2.3	CHEMOTHERAPIE MALIGNER SCHILDDRÜSEN- TUMOREN	23
2.3.1	Maligne Schilddrüsentumoren	23
2.3.2	Chemotherapie maligner Schilddrü- sentumoren	27
2.3.2.1	Monotherapie	27
2.3.2.2	Polychemotherapie	36
2.3.2.3	Interdisziplinäre Therapien	44
2.3.3	Diskussion	47

2.4	CHEMOTHERAPIE MALIGNER PARATHYROIDEA- TUMOREN	53
2.4.1	Maligne Parathyroideatumoren	53
2.4.2	Chemotherapie maligner Parathyroidea- tumoren	54
2.4.2.1	Monotherapie	54
2.4.2.2	Polychemotherapie	66
2.4.3	Diskussion	70
2.5	CHEMOTHERAPIE MALIGNER TUMOREN DES ENDOKRINEN PANKREAS	75
2.5.1	Maligne Tumoren des endokrinen Pankreas	75
2.5.2	Chemotherapie maligner Tumoren des endokrinen Pankreas	81
2.5.2.1	Chemotherapie maligner PPome	81
2.5.2.2	Chemotherapie maligner Parathyroi- deome	82
2.5.2.3	Chemotherapie maligner Somatosta- tiome	82
2.5.2.4	Chemotherapie maligner Vipome	84
2.5.2.5	Chemotherapie maligner Insulinome	84
2.5.2.6	Chemotherapie maligner Gastrinome	88
2.5.2.7	Chemotherapie maligner Glukagonome	90
2.5.2.8	Chemotherapie maligner Pankreas- tumoren mit Ausnahme der Carcinoide	92
2.5.2.9	Chemotherapie maligner Carcinoide	94
2.5.2.9.1	Monotherapie	94
2.5.2.9.2	Polychemotherapie	96
2.5.3	Diskussion	101
2.6	CHEMOTHERAPIE MULTIPLER ENDOKRINER ADENOPATHIEN	112
2.6.1	Multiple endokrine Adenopathien	112
2.6.2	Chemotherapie der multiplen endo- krinen Adenopathien	114

2.7	CHEMOTHERAPIE MALIGNER NEBENNIEREN- RINDENTUMOREN	114
2.7.1	Maligne Nebennierenrindentumoren	114
2.7.2	Chemotherapie maligner Nebennieren- rindentumoren	116
2.7.2.1	Monotherapie	116
2.7.2.2	Polychemotherapie	127
2.7.3	Diskussion	134
2.8	CHEMOTHERAPIE MALIGNER NEBENNIEREN- MARKTUMOREN	139
2.8.1	Maligne Nebennierenmarktumoren	139
2.8.2	Chemotherapie maligner Nebennieren- marktumoren	141
2.8.2.1	Monotherapie	141
2.8.2.2	Polychemotherapie	148
2.8.3	Diskussion	163
2.9	CHEMOTHERAPIE MALIGNER OVARIAL- TUMOREN	172
2.9.1	Maligne Ovarialtumoren	172
2.9.2	Chemotherapie maligner Ovarial- tumoren	176
2.9.2.1	Chemotherapie maligner epithelialer Ovarialtumoren	176
2.9.2.1.1	Chemotherapie maligner epithelialer Ovarialtumoren im Stadium I - III mit Resttumor ≤ 2 cm	176
2.9.2.1.1.1	Monotherapie	176
2.9.2.1.1.2	Polychemotherapie	177
2.9.2.1.1.3	Intraperitoneale Chemotherapie	178
2.9.2.1.2	Chemotherapie maligner epithelialer Ovarialtumoren im Stadium IIb - IV mit Resttumor ≥ 2 cm	180
2.9.2.1.2.1	Monotherapie	180
2.9.2.1.2.2	Polychemotherapie	184
2.9.2.1.2.3	Sequenztherapie	193

	Seite
2.9.2.1.3	"Second-line"-Therapie 197
2.9.2.1.4	Rezidivtherapie 200
2.9.2.2	Chemotherapie maligner Stromatumoren des Ovars 200
2.9.2.3	Chemotherapie maligner Keimzellen- tumoren des Ovars 202
2.9.2.4	Chemotherapie maligner Ovarialtumoren während der Schwangerschaft 208
2.9.2.5	Spätkomplikationen cher Chemotherapie 209
2.9.2.6	Zusatzbehandlung zur Chemotherapie 209
2.9.2.7	Dauer der Chemotherapie 210
2.9.2.8	"Second-look"-Operationen 210
2.9.2.9	Nachsorge 211
2.9.3	Diskussion 212
2.10	CHEMOTHERAPIE MALIGNER HODENTUMOREN 220
2.10.1	Maligne Hodentumoren 220
2.10.2	Chemotherapie maligner Hodentumoren 221
2.10.2.1	Chemotherapie der Seminome 221
2.10.2.2	Chemotherapie maligner, nichtsemino- matöser Hodentumoren 229
2.10.2.3	Therapieverlauf nach Beendigung der Induktionsschemata 236
2.10.2.4	Rezidivtherapie 236
2.10.2.5	Erhaltungstherapie / Konsolidierungs- therapie 240
2.10.2.6	Komplikationen der Chemotherapie 240
2.10.2.7	Supportive Maßnahmen zur Chemotherapie 243
2.10.2.8	Nachsorge 245
2.10.3	Diskussion 248
3.	SCHLUSS 253
	Zusammenfassung
4.	LITERATURVERZEICHNIS 258

1 EINLEITUNG

Aufgabe dieser Arbeit ist, über unsere derzeitigen Kenntnisse der zytostatischen Chemotherapie bei malignen Tumoren endokriner Organe zu referieren und die Ergebnisse zusammenfassend auszuwerten.

Problematik

- Es gibt noch keine gemeinsame Abhandlung über die neuesten zytostatischen Therapien aller maligner Tumoren endokriner Organe.
- Das Zusammenspiel neuester Erkenntnisse in Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle mit der Chemotherapie soll aufgezeigt werden.
- Chemotherapeutische Einzelfalldarstellungen werden ausführlich abgehandelt.
- Bei statistisch signifikantem Patientengut werden nach Möglichkeit unterschiedliche chemotherapeutische Methoden miteinander verglichen und ausgewertet.
- Auf die Bedeutung von Hormonbestimmungen, Kontrollmöglichkeiten, speziellen Therapieproblemen und unerwünschten Wirkungen wird besonders eingegangen.
- Empfehlungen und Procedere zur Chemotherapie werden nach Möglichkeit erarbeitet.

2 HAUPTTEIL

2.1 CHEMOTHERAPIE MALIGNER HYPOPHYSENTUMOREN

2.1.1 Maligne Hypophysentumoren

Seit 1904 wurden nur 27 histologisch gesicherte, maligne Hypophysentumoren beschrieben (26, 28) (Tab. 1). Wegen unterschiedlicher Beurteilung der Malignitätskriterien erhöht sich diese Fallzahl allerdings bei einigen Autoren (15).

Aus Tabelle 1 resultiert folgendes:

Die Patienten erkrankten zwischen 17 und 75 Jahren; Schwerpunkte liegen zwischen 20 - 40 und 70 - 80 Jahren. Männer und Frauen waren im Verhältnis 1 : 1 betroffen.

Uneinheitliche Malignitätskriterien erschwerten die Karzinombeurteilung (15).

Nach neuerer Auffassung ist ein Hypophysenkarzinom dann zu diagnostizieren, wenn eindeutig Kontinuitätsunterbrechungen im Ausbreitungsgebiet und somit Metastasen vorliegen. Das Operationspräparat allein ermöglicht meist keine histologisch gesicherte Diagnosestellung. Letztlich entscheidet der Sektionsbefund (27, 28).

Hypophysenkarzinome sind nicht zu verwechseln mit den sogenannten "invasiven Adenomen", ein Begriff, welcher von den Autoren MÜLLER (1934), WHITE und WARREN (1945), ZÜLCH (1956), MARTINS (1965), DEVIC (1973), RICOY (1974) und SAEGER (1977) geprägt wurde. Diese Adenome wachsen in anatomisch vorgegebene Gewebsspalten hinein und täuschen damit eine Infiltration vor. Umschriebene Gewebstrukturen erfolgen dabei meist nicht (7, 28, 29).

Im einzelnen verteilen sich die malignen Hypophysentumoren wie folgt:

chromophobe 75 %, azidophile 18 %, basophile 7 %.

Mit einer einzigen Ausnahme waren alle azidophilen und basophilen Hypophysenkarzinome hormonaktiv. Im Gegensatz dazu waren 15 von 20 chromophoben Hypophysenkarzinomen hormoninaktiv.

Metastasen lokalisierten sich mit abnehmender Häufigkeit in Gehirn, Leber, Rückenmark, Lunge, Knochen, Lymphknoten und Herz.

8 Hypophysenkarzinome wurden nicht therapiert, 2 nur bestrahlt, alle übrigen chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt. Ein einziger Patient erhielt zusätzlich

AB. 1: KASUISTIK DER HYPOPHYSENKARZINOME

AUTOR	LIT.	JAHR	SEX	ALTER	FUNKTIONSTYP	METASTASEN	THERAPIE CHIR/BESTR	ÜZ	KRANKHEITS- DAUER
<u>Idiophile Hypophysenkarzinome</u>									
MAGNETTO	(3)	1904	m	35	Akromegalie	Gehirn, Rückenmark	- -	-	-
ORBES	(11)	1947	w	43	Cushing	Leber	+ +	1 1/2 J.	1 1/2 J.
EWTON	(17)	1962	w	27	Akromegalie	-	- -	-	-
GILVY, AKUBOWSKI	(23)	1973	w	49	Akromegalie	Dura	+ +		
JLOTTA, LEIN	(14)	1973	m	34	inaktiv	Pons			
<u>Asophile Hypophysenkarzinome</u>									
OHEN, IBBLE	(5)	1936	w	50	Cushing	Leber	- +	2 J.	2 J.
HELDON	(32)	1954	w	26	Cushing	Leber	- -	-	2 J.
<u>Chromophobe Hypophysenkarzinome</u>									
AIRNS	(4)	1931	m	25	inaktiv	Rückenmark	- -	-	-
USSELL ENDERSON	(15)	1939	?	?	inaktiv	Leber, Lymphknoten	- -	-	-
ÖHLMEIER	(17)	1944	m	46	inaktiv	Leber	+ +	?	2 J.
RAUS	(18)	1945	?	?	inaktiv	Lunge, Gehirn	- -	-	-
FEIRING	(9)	1953	m	38	inaktiv	Gehirn	+ +	?	?
OBBERG	(21)	1959	m	75	inaktiv	Herz	- -	7 Tage	3 J.
ALASSA	(30)	1959	m	42	Cushing	Leber, Rückenmark	+ +	6 Mon.	4 J.
CHOLZ	(31)	1962	m	69	Cushing	cervikale Lymphknoten	- +	2 1/2 J.	3 J.
RAF	(13)	1962	w	7 1/2	inaktiv	Lunge	+ +	8 Mon.	?
ADONICK	(19)	1963	m	75	inaktiv	Gehirn	- -	13 Tage	10 J.
PFSTEIN	(8)	1964	m	29	inaktiv	Rückenmark	+ +	> 14 J.	14 J.
RAUN, ZONOS	(2)	1965	w	23	inaktiv	Gehirn	+ +	6 Mon.	7 Mon.
OLITAIRE, ATLOW	(33)	1967	w	66	inaktiv	Gehirn	+ +	12 J.	14 J.
EROLANOS	(12)	1969	m	74	inaktiv	Leber, Knochen	- -	-	1 J.
LEISCHER	(10)	1972	m	50	inaktiv	Gehirn	+ +	?	?
ABRERA	(6)	1973	m	24	inaktiv	Gehirn	+ +	4 1/2 J.	4 1/2 J.
GILVY, AKUBOWSKI	(24)	1973	m	54	inaktiv	Gehirn	+ +	?	?
UEIROZ	(25)	1975	w	38	Cushing	Leber	- -	1 Mon.	2 J.
ANDOLT ARTIN	(19) (20)	1975 1981	w	38	Prolaktin	Gehirn	+ +	> 6 J.	> 6 1/2 J.
BAISER	(16)	1983	w	17	Cushing	Leber, Lunge, Knochen	+ + Bromocriptin, Chemotherapie	> 9 J.	> 9 J.

eine Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil (16).

Die Krankheitsdauer variierte zwischen 7 Monaten und mehr als 14 Jahren. Die Überlebenszeit, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, schwankte von 0 Tagen bis über 14 Jahre.

2.1.2 Chemotherapie maligner Hypophysentumoren

Bisher wurde nur einmal, nämlich bei einer 17jährigen Patientin, ein Hypophysenkarzinom chemotherapiert.

KAISER (1983) wandte folgendes Schema an:

Cyclophosphamid	100 mg/m ² , p.o., TAG	1 - 14
Adriamycin	25 mg/m ² , i.v., TAG	1 - 8
5-Fluorouracil	500 mg/m ² , i.v., TAG	1 + 8

Wiederholung	alle 28 Tage
--------------	--------------

Nach 4 Zyklen wurde diese Polychemotherapie jedoch wieder abgesetzt, da weder der Hypophysentumor noch die Knochen- bzw. Lungenmetastasen darauf ansprachen (16).

2.1.3 Diskussion

Nicht alle in der Literatur veröffentlichten Hypophysenkarzinome sind nach den neuesten Gesichtspunkten als solche zu klassifizieren (22, 28, 29). Die Autoren waren sich lange Zeit über die Zuordnung unterschiedlicher Gewebsproliferationen der Hypophyse uneinig (15). Ebenso verwirrte der Begriff "malignes Adenom", weil er

einen Widerspruch in sich darstellt (12, 13, 28, 29).

Fortschritte in der Radiologie (Dünnschichttomographie, Computertomographie), in der Histologie (Immunfluoreszenz), in der Chirurgie (transphenoidale Operationen) und in der Biochemie (Hormonspiegelbestimmungen) ermöglichen jetzt eine sichere Diagnosestellung des Hypophysenkarzinoms, sowie die Kontrolle des Therapieverlaufes (16, 25).

Gewisse Therapieerfolge sind nach überwiegender Meinung kryotherapeutisch, mikrochirurgisch und mit Implantation von ^{90}Y oder ^{198}Au zu erzielen (1, 2, 5, 6, 8-11, 19, 22, 23, 25, 29-31).

Radiologisch sind Hochvolt-, Alpha-, Protonen- und ^{60}Co -Kobaltbestrahlungen mit einer Gesamtdosis zwischen 3000 und 6000 r wirksam (26, 27, 31, 32). Chemotherapiert wurde bisher nur ein einziges Hypophysenkarzinom mit infauster Prognose (16). Die Kombination Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil blieb über einen viermonatigen Behandlungszeitraum unwirksam und wurde deswegen wieder abgesetzt (16).

Dieser Einzelfall erlaubt jedoch keine Aussage über die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Hypophysenkarzinomen.

2.2 CHEMOTHERAPIE MALIGNER EPIPHYSENTUMOREN

2.2.1 Maligne Epiphysentumoren

Maligne Epiphysentumoren kommen in Europa und in den USA mit einer Häufigkeit von 0,4 - 2 % aller intrakraniellen Tumoren vor (13, 17, 19, 45). Die höchste Inzidenz von allen Ländern zeigt Japan, (5, 33). Nomenklatur und Klassifikation der Epiphysentumoren sind verwirrend, die Histiogenese noch umstritten (25, 32). Man unterscheidet maligne Keimzelltumoren (z.B. Germiome, maligne Teratome und Chorionkarzinome) von mali-

gnen Tumoren des Parenchyms, im Verhältnis 100 : 6 (32).

Die einzelnen Epiphysenkarzinome sind wie folgt charakterisiert:

Germinome sind mit 50 % am häufigsten unter den Epiphysenkarzinomen vertreten, gefolgt von den embryonalen Carcinomen, Choriocarcinomen und Pinealomen (5, 8, 44). Überwiegend erkranken Männer zwischen 20 - 40 Jahren, mit einem Morbiditätsgipfel bei ca. 30 Jahren (43).

Auffallend bei diesen Karzinomen waren erhöhte HCG-Spiegel sowie positive Liquorzytologie (1, 7, 9, 12, 20, 25, 39).

Die Mehrzahl dieser Tumoren behandelte man chirurgisch, strahlentherapeutisch oder kombiniert (1, 7, 9, 12, 17, 33, 43). In nur 6 Fällen wurde bis jetzt zusätzlich chemotherapiert (1, 4, 9, 12, 20, 25). Patienten mit Germinomen überlebten bis zu mehreren Jahren und damit vergleichsweise lang (41).

Embryonale Carcinome (Synonyma: Malignes Teratom, endodermaler Sinustumor, Dottersacktumor) der Epiphyse wurden erstmals 1966 von NISHIYAMA und seither noch weitere 51mal in der Weltliteratur beschrieben (2, 5, 6, 17, 23, 24, 27, 35, 39, 41). 70 % davon liegen epiphysär, 20 % suprasellär, 10 % konnten wegen ihrer Ausdehnung nicht lokalisiert werden (13, 24, 27, 28, 33, 35, 45).

Maligne Teratome traten zwischen 3 und 27 Jahren, mit Schwerpunkt in der 2. Lebensdekade auf. Bei Männern sind sie dreimal so häufig wie bei Frauen.

Seit 1974 konnten bei einigen malignen Teratomen erhöhte Plasmawerte von Alpha-Fetoprotein (AFP), manchmal zusammen mit erhöhtem humanen Chorion-Gonadotropin (HCG) nachgewiesen werden (5, 15, 17). HCG-Spiegel waren bei dieser Tumorart niemals allein erhöht.

Die Therapie bestand vorwiegend aus chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen, einzeln oder in Kombination. In nur 3 Fällen wandte man zusätzlich Chemotherapien an (2, 6, 15). Ein weiterer Patient wurde nur bestrahlt und chemotherapiert (30).

Die Überlebenszeit bei diesen Karzinomen ist im allgemeinen sehr kurz. Ein Patient überlebte mit einer kombinierten chirurgischen, strahlen- und chemotherapeutischen Behandlung mit 20 Monaten am längsten (15).

Reine Chorioncarcinome der Epiphyse sind äußerst selten. Sie treten häufiger gemischt mit anderen Keimzelltumortypen auf (18). ASKENAZY berichtet 1906 als erster darüber; seither sind weitere 51 Fälle in der Weltliteratur

tur beschrieben (18, 22, 33, 46).

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 15,8 Jahren mit Schwerpunkt zwischen 10 und 20 Jahren (22).

Männer sind signifikant häufiger betroffen als Frauen.

Seit 1975 weiß man, daß Chorioncarcinome der Epiphyse erhöhte HCG-Spiegel im Serum und im Liquor aufweisen können. Der Therapieerfolg korreliert mit dem Absinken dieser Werte bis zur Norm (14).

Alleinige oder kombinierte chirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen waren wenig erfolgreich.

Insgesamt wurde 5mal chemotherapiert (1, 16, 18, 46), womit die Überlebenszeit auf mehr als 4 Jahre deutlich verlängert werden konnte.

Die äußerst seltenen Pinealome werden in Pineoblastome und Pineozytome unterteilt. Letztere können sowohl maligne als auch benigne sein (5, 7, 9, 17, 25, 33, 44, 45).

Erkrankt sind Patienten im Alter von 8 - 57, mit Schwerpunkt zwischen 12 - 16 Jahren. Beide Geschlechter waren gleich häufig betroffen.

Bisher wurden Pinealome vorwiegend chirurgisch, strahlentherapeutisch oder kombiniert behandelt. WOOD (1981) wandte als einziger bei je einem Pineozytom und einem Pineoblastom zusätzlich die Chemotherapie an (45).

Generell schwankte die Überlebenszeit von 3 Monaten bis zu 11 Jahren, im Mittel betrug sie 14 Monate.

2.2.2 Chemotherapie maligner Epiphysentumoren

2.2.2.1 Chemotherapie der Germinome

Bis jetzt sind 6 Germinome der Epiphyse chemotherapeutisch behandelt worden (1, 4, 9, 12, 20, 25).

BORDEN (4) ging 1973 erstmals bei einem 10 1/2jährigen Jungen, 12 Monate nach erfolgter Ventriculozisternostomie und fraktionierter Bestrahlung (Gesamtdosis: 4500 r in 35 Tagen), nach folgendem Schema vor:

Actinomycin D	500 µg/d, i.v., Tag 1 - 5
Bestrahlung der Metastasen (Hüfte und Lumbalbereich)	200 r/d Tag 1 - 10

Der Patient sprach gut auf diese Therapie an. Die Remissionszeit bis zur nächsten Metastasenbildung betrug 28 Monate. Insgesamt wurden 17 Bestrahlungsserien auf den Primärherd und seine Metastasen sowie eine Chemotherapie angewandt.

11 Jahre nach Diagnosestellung lebte der Patient und war bei Berichterstattung erscheinungsfrei.

Ein 27 Jahre alter Mann mit einem ventriculosternalen Shunt erhielt 1977 von DE TRIBOLET (9) eine fraktionierte Bestrahlung über 6 Wochen mit insgesamt 4960 r auf das Tumorgebiet und 3000 r auf das Rückenmark. Die 3 Monate andauernde Teilremission wurde computertomographisch gesichert. Nach erneuter Tumorprogression entschied man sich für folgende Chemotherapie:

Adriamycin	100 mg, i.v., Tag 1
Vincristin	2 mg, i.v., Tag 1
Bleomycin	30 mg, i.v., Tag 1 - 3

Wiederholung	alle 3 - 4 Wochen, in Abhängigkeit von der hämatologischen Toleranz
--------------	---

7 Tage nach dem ersten Zyklus waren alle neurologischen Krankheitszeichen verschwunden. Im Computertomogramm erschien der Tumor deutlich verkleinert.

Bei Berichterstattung, 3 Monate nach Chemotherapiebeginn, war der Patient immer noch erscheinungsfrei.

NEUWELT (25) wandte 1979 bei einem 16jährigen Jungen mit metastasierendem Germinom, 2 1/2 nach chirurgischer und strahlentherapeutischer Erstbehandlung, folgende Polychemotherapie an:

PVB-Schema (nach EINHORN (11)):

Cisplatin	20 mg/m ² , i.v. (über 15 Min.), Tag 1 - 5, alle 3 Wochen; 3 Zyklen
Bleomycin	30 U, i.v., wöchentlich über 12 Wochen
Vinblastin	0,2 mg/kg, i.v., Tag 1 + 2 alle 3 Wochen (Vinblastin ist 6 Std. vor der Gabe von Bleomycin zu injizieren!)

Nach 4 Chemotherapietagen normalisierten sich HCG-Spiegel und Liquorzytologie.

Die vollständige Tumorregression hielt über 12 Monate an, so daß man sich daraufhin entschloß, den bei der Primärbehandlung eingesetzten ventriculo-peritonealen Shunt zu entfernen.

KIRSCHNER (20) berichtete 1981 über die Chemotherapie eines metastasierten Germinoms bei einem 12jährigen Jungen.

Er erhielt zwei Bestrahlungsserien, mit einer Totaldosis von 9000 r auf das Tumorgebiet, welche zu Teilremissionen von 6 Jahren und 1 Jahr führten.

Da bei erneuter Tumorprogression ein Dekompressionsversuch mittels Kraniotomie und auch ein Rickham-Liquorreservoir keine wesentliche Besserung brachten, entschloß sich KIRSCHNER zum PVB-Schema nach EINHORN (25, 45):

PVB-Schema nach EINHORN (25, 45):

Cisplatin	100 mg/mole ² , i.v., Tag 1 - 5 Gesamtdosis: 525 mg
Vinblastin	0,15 mg/kgKG, i.v., Tag 1 + 2
Bleomycin	30 U, i.v., (Gesamtdosis: 360 U)

Wiederholung	Cisplatin und Vinblastin: alle 3 - 4 Wochen Bleomycin wöchentlich
--------------	---

Unter dieser Therapie besserte sich der Krankheitszustand des Patienten erheblich. Computertomographisch wurde eine partielle Tumorregression gesichert. HCG-Spiegel im Serum und Liquor fielen signifikant ab (Abb. 1).

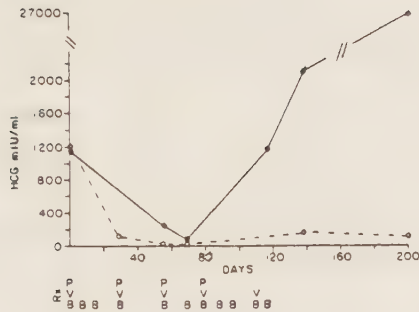


Abb. 1: Verlauf des HCG-Spiegels im Serum (o) und Liquor (•) unter der PVB-Polychemotherapie (KIRSCHNER, 1981)

Nach Erreichen der Höchstdosen von Cisplatin und Bleomycin wurde die Therapie mit Vinblastin einmal pro Monat fortgesetzt. Darunter progredierte der Tumor wiederum. Deshalb versuchte man Bleomycin (2,5 U) erneut und injizierte es im Abstand von 7 Tagen zweimal direkt in das Rickham-Liquorreservoir. Auch damit konnte die Tumorprogression nicht gehemmt werden. Der Patient verstarb 8 Monate nach Chemotherapiebeginn und 8 Jahre und 9 Monate nach Diagnosestellung.

Bei einem 11jährigen Jungen behandelte 1981 GINSBERG (12) ein weiteres malignes Germinom chemotherapeutisch. Nach Teilresektion und anschließenden fraktionierten Bestrahlungszyklen (Dosen 5000 r und 4000 r) ging man bei einem erneuten Tumorrezidiv folgendermaßen vor:

PVB-Schema nach EINHORN (11, 12):

Bleomycin	30,0 U,	i.v., Bolusinjektion,
Vinblastin	0,15 mg/kgKG,	i.v., Bolusinjektion,
	Tag 1 + 2	
	0,10 mg/kgKG,	i.v., Bolusinjektion,
	Tag 3 + 4	
Cisplatin	20,0 mg/m ² ,	i.v., (Dauer: 20 Min.),
	Tag 1 - 5, 1. Zyklus	
	50,0 mg/m ² ,	i.v., (Dauer: 20 Min.),
	Tag 1 + 2, 2. Zyklus	
	37,0 mg/m ² ,	i.v. (Dauer: 20 Min.),
	Tag 1 + 2., 3. Zyklus	

Wiederholung	Bleomycin	wöchentlich
	Vinblastin + Cisplatin	alle 3-4 Wochen

Schon nach 2 Zyklen stellte man eine wesentliche Verbesserung des Krankheitszustandes, insbesondere des Gedächtnisses, fest.

Computertomographische Kontrollaufnahmen des Kopfes wiesen eine Tumorreduktion um 75 % auf.

Die HCG-Spiegel im Liquor und im Serum waren von 250 auf 5 ml U/ml abgefallen.

Während der Therapiedauer (7 Monate) blieb die Teilremission bestehen.

ALLEN (1) behandelte 1981 das metastasierte Germinom eines 5jährigen Jungen mit einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie.

Der Bestrahlung des gesamten Kopfes folgte eine Cyclophosphamid-Monotherapie.

Cyclophosphamid	50 mg/kgKG, i.v., Tag 1 + 2
	Dosissteigerung um 20 mg/kgKG/d bei jedem folgenden Zyklus

Wiederholung	alle 4 Wochen
--------------	---------------

Therapiebegleitend wurde eine 5 %ige Dextroselösung, versetzt mit 70 mg NaCl, 30 mg KCl und 10 mg Lasix je Liter, infundiert. Dabei sollte die Urinausscheidung $5 \text{ cm}^3/\text{kg}/\text{KG}/\text{h}$ nicht unterschreiten.

Nach 1 Woche wurden im lumbalen Myelogramm Reduktionen der Rückenmarksmetastasen um 25 % festgestellt. Nach 4 Wochen wies man computertomographisch eine 50 %ige Reduktion der Tumormasse im Gehirn nach.

Bei jeder Dosissteigerung nahmen die unerwünschten Wirkungen, insbesondere die hämatologische Toxizität, zu. Deswegen infundierte man am 3. Tag nach Therapiebeginn $10 \text{ cm}^3/\text{kg}/\text{KG}$ gewaschene Erythrozyten, um den Hämoglobinswert über $9,0 \text{ gm}/\text{dl}$ zu halten. Waren die hämatologischen Nebenwirkungen beim vorausgegangenen Zyklus zu exzessiv, wurde von einer Dosissteigerung im folgenden Zyklus abgesehen.

Übelkeit und Erbrechen konnten therapeutisch nicht beherrscht werden. Der Brechreiz begann ca. 4 Stunden nach Therapiebeginn und dauerte 12 - 18 Stunden an.

Der Patient erhielt das vollständige Chemotherapieprogramm, d.h. 5 Zyklen mit jeweiliger Dosissteigerung. Seine Partialremission dauerte 12 Monate an.

15 Monate nach Chemotherapiebeginn verstarb der Patient.

2.2.2.2 Chemotherapie der embryonalen Karzinome

Bisher wurden nur 4 embryonale Carcinome der Epiphyse chemotherapiert (2, 6, 15, 30).

PRIOLEAU (1976) wandte erstmals bei einem epiphysär gelegenen embryonalen Carcinom die Chemotherapie zusammen mit einer Strahlentherapie an.

Der 12jährige Junge wurde wegen postoperativer Tumprogression wie folgt behandelt:

Strahlentherapie:

Kopf	4500 r Gesamtdosis
Tumorbett	3910 r Gesamtdosis
Rückenmark	5680 r Gesamtdosis

Chemotherapie VAC-Schema nach SMITH (36)

VAC-Schema nach SMITH (36)

Vincristin	2 mg/m ² , i.v., wöchentlich für 8 - 12 Wochen (Dosis 2 mg/Woche nicht überschreiten!)
------------	---

Aktinomycin D	0,075 mg/kg, i.v., Tag 1 - 5 -(7)
---------------	-----------------------------------

Cyclophosphamid	40-60 mg/kg, i.v., Tag 1 - 5 -(7)
-----------------	-----------------------------------

Wiederholung	Aktinomycin D und Cyclophosphamid alle 6 Wochen über 1 - 2 Jahre
--------------	---

Die Therapiedauer von Aktinomycin D und Cyclophosphamid war von der Verträglichkeit abhängig.

Der neurologische Befund besserte sich unter dieser Behandlung nach 3 Wochen; 12 Monate später war der Patient symptomfrei.

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung befand sich der Patient in einem so guten Gesundheitszustand, daß man die Chemotherapie über mindestens 24 Monate fortsetzen wollte.

Die zweite Chemotherapie eines embryonalen Carcinoms beschrieb CANGIR (1978) (6).

Nach erfolgloser chirurgischer und strahlentherapeutischer Vorbehandlung setzte CANGIR bei einem 14jährigen Jungen folgende Polychemotherapie als ultima ratio ein:

MOPP-Schema

Methotrexat	6	mg/m ² , i.v.,	Tag 1 + 8
Vincristin	1,4	mg/m ² , i.v.,	Tag 1 + 8 (nicht mehr als 2 mg/Dosis)
Procarbazin	50	mg,	p.o., Tag 1
	100	mg,	p.o., Tag 2
	100	mg,	p.o., Tag 3
Prednison	40	mg/m ²	Tag 1 - 10 (3 Tage lang ausschleichen!)

Wiederholung alle 4 Wochen

Trotz dieser Chemotherapie war der Tumor weiterhin progredient.

Der Patient verstarb 4 Monate nach Chemotherapiebeginn.

ARITA chemotherapierte 1978 das embryonale Epiphysencarcinom eines 8jährigen Jungen (2).

Vorausgegangen waren ein ventriculoperitonealer Shunt und eine Strahlentherapie mit insgesamt 5500 r.

Zwei Monate nach Symptombefreiheit mußte der Patient wegen Tumorprogression rehospitalisiert werden.

Eine weitere Strahlentherapie mit insgesamt 2950 r, kombiniert mit Bleomycin (Gesamtdosis 120 mg), schloß sich ohne Erfolg an.

Der Tumor wurde 5 Monate später teilreseziert.

3 Monate nach dieser Operation verstarb der Patient.

Die genaue Beschreibung der Chemotherapie fehlt.

HAASE wandte 1979 bei dem progredienten embryonalen Carcinom eines 17jährigen Jungen des VAMBLE-Schema an (15).

Vorausgegangen waren ein mikrochirurgischer Eingriff und eine Strahlentherapie kombiniert mit Methotrexat intrathekal 6 x 15 mg. Der gesamte Kopf und das Rückenmark wurden mit je 200 r über 21 Tage hinweg bestrahlt. Nach 45 Tagen wechselte man zum VAMBLE-Schema über.

VAMBLE-Schema

Vinblastin	10	mg, i.v.
Aktinomycin D	2,5	mg, i.v.
Methotrexat	20	mg, i.v.
Bleomycin	75	mg, i.v.

Wiederholung	alle 45 Tage
Dauer	10 Zyklen

3 Monate später war der Patient symptomfrei. Kontrolluntersuchungen nach 20 Monaten bestätigten den Therapieerfolg.

Die erhöhten HCG- und AFP-Spiegel im Serum und Liquor normalisierten sich 2 Monate nach Chemotherapiebeginn. Genauere Angaben zur Chemotherapie fehlen hier ebenfalls.

2.2.2.3 Chemotherapie der Chorioncarcinome

Bisher wurden fünf Chorioncarcinome der Epiphyse chemotherapiert (1, 16, 18, 46).

HAYKAWA (1976) injizierte 2 Stunden vor der Operation eines Chorioncarcinoms Bleomycin 0,05 mg/kgKG intraven-triculär und dazu 1 mg/kgKG intravenös. Damit erreichte er eine durchschnittliche Bleomycinkonzentration von 0,36 µg/ml im Tumorgewebe.

Dauer der Chemotherapie und ihr Einfluß auf das Chorioncarcinom werden von HAYKAWA nicht näher beschrieben (16).

Ein weiteres Chorioncarcinom der Epiphyse behandelte ALLEN (1979) nach folgendem Schema (1):

Methotrexat	12,5 mg/m ² , i.v.
Vincristin	1,5 mg/m ² , i.v.

Wiederholung	?
--------------	---

Der erst 8jährige Patient erhielt diese Polychemotherapie 14mal zusammen mit dem Citrovorum-Schutzfaktor. Anschließend erweiterte man diese Kombination mit BCNU (= 1,3-bis-2-chloroethyl)-1-nitroso-urea), 90 mg/m², i.v.. 2 Monate nach Chemotherapiebeginn bestrahlte man den Kopf des Patienten mit insgesamt 2400 r, gleichmäßig verteilt über 11 Tage.

Der Krankheitszustand des Patienten besserte sich zusehends. 2 Jahre nach der letzten Zytostatikagabe war der Junge symptomfrei.

Ein vor Therapiebeginn erhöhter HCG-Spiegel war bereits nach dem zweiten Zyklus in den Normbereich abgesunken.

KAWAKAMI (1980) behandelte zwei junge Männer mit 11 und 22 Jahren an ihren primär intrakraniell gelegenen Chorioncarcinomen wie folgt (18):

Der 11jährige Patient wurde 1976 ohne Erfolg kraniotomiert. 1977 wiederholte man diesen Eingriff in Verbindung mit einem ventriculo-peritonealen Shunt und gleichzeitiger Methotrexatgabe.

Methotrexat	0,2 mg/kgKG, im., Tag 1 - 5
-------------	-----------------------------

Wiederholung	? Tage
--------------	--------

Nach 5 Zyklen betrug die Gesamtdosis 300 mg.

Parallel zu dieser Behandlung bestrahlte man das Tumorgebiet mit ⁶⁰Kobalt (Gesamtdosis: 4000 r).

Innerhalb von 2 Monaten sank der HCG-Spiegel auf Normwerte ab.

1 1/2 Jahre später mußte sich der Patient wegen erneu-

ter Tumorprogression einer dritten Operation mit anschließender Chemotherapie (Methotrexat 50 mg, intrathekal) unterziehen.

Der wieder erhöhte HCG-Spiegel fiel auch danach erneut in seinen Normbereich ab.

Kontrolluntersuchungen im September 1980 ergaben, daß der Gesundheitszustand des Patienten bei unveränderten, seit 1977 bestehenden, neurologischen Symptomen (Einschränkung der vertikalen Augenbewegung und Anisokorie bilateral) gut war.

Bei dem 22jährigen Patienten blieb die Erstbehandlung mit einem ventriculo-peritonealen Shunt und einer 5-wöchigen, fraktionierten ⁶⁰Kobaltbestrahlung (Gesamtdosis: 5050 r) ohne Erfolg. Es folgten eine Kraniotomie mit anschließender Methotrexatbehandlung.

Methotrexat.	0,3 mg/kg, im. + 9,1 mg/kg, intrathekal, Tag 1 - 5
--------------	---

Die Chemotherapie mußte wegen einer Pancytopenie mit begleitender ernsthafter Stomatitis abgebrochen werden. 2 Monate nach der Operation stellte man im Computertomogramm eine erneute Tumorprogression fest. 7 Monate nach Auftreten der ersten Symptome verstarb dieser Patient.

YOSHIDA therapierte 1983 das HCG- und AFP-produzierende Chorioncarcinom eines 23jährigen Mannes (46).

6 Monate nach einer fraktionierten Bestrahlung (Gesamtdosis Epiphyse : 200 r, Rückenmark : 3000 r) wies das Computertomogramm erneut auf eine Tumorprogression hin.

HCG- und AFP-Spiegel waren wieder erhöht.

Deshalb setzte YOSHIDA folgende Polychemotherapie - jedoch ohne Erfolg - ein:

Cisplatin	40 mg, i.v.
Peplomycinsulfat	15 mg, i.v.

Wiederholung	1 x wöchentlich
Dauer	4 Zyklen

AFP- und HCG-Spiegel stiegen weiter an.

Daraufhin wurde der Tumor teilreseziert und nochmals chemotherapiert.

Die Kombinationen ACNU (Nimustinhydrochlorid) / Vincristin und Cisplatin/Peplomycinsulfat/Vinblastin konnten keinen Erfolg erzielen.

Der Patient verstarb 9 Monate nach Diagnosestellung. Genauere Angaben zu den Chemotherapien gehen aus dem Bericht von YOSHIDA nicht hervor.

2.2.2.4 Chemotherapie der malignen Pinealome

WOOD (1981) beschreibt die Behandlung von 3 Pineozytomen und 2 Pineoblastomen (45).

Eine Frau und zwei Männer waren an Pineozytomen, zwei Frauen an Pineoblastomen erkrankt.

Drei dieser Patienten erhielten wegen ihres obstruktiven Hydrocephalus einen Shunt.

Bei allen wurde das Tumorbett mit 4000 - 4860 r, das Rückenmark (- mit einer Ausnahme -) mit 3200 - 3600 r bestrahlt.

Das metastasierte Pineozytom der Patientin therapierte man zusätzlich mit Vincristin, CCNU (= 1-(2-chloro-ethyl)-3 cyclohexyl-1-nitroso-urea) und Prednison. Ein Pineoblastom erhielt zusätzlich Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid, sowie Methotrexat, Cytosin-Arabinosid und Hydrocortison intrathekal. Die Überlebenszeit aller Patienten lag zwischen 8 Monaten und 9 Jahre. Die genaue Beschreibung der Chemotherapie fehlt.

2.2.3 Diskussion

Während der letzten 10 Jahre hat sich die Therapie maligner Epiphysentumoren aus folgenden Gründen verbessert:

Mit Hilfe einer histologischen Neuklassifizierung ist nun die einheitliche Beurteilung dieser Tumoren möglich. Fortschritte brachten ferner die Einführung des Computertomogramms, der Mikrochirurgie, der Tumormarker und der Chemotherapie (5, 17, 25, 32).

Für einige Epiphysentumoren sind die Tumormarker HCG und AFP in Serum und Liquor für Screening und ganz besonders für die Verlaufskontrollen bedeutsam geworden (17, 26, 29, 35).

Erhöhte AFP-Spiegel weisen nicht nur auf Schwangerschaften und maligne Hepatome, sondern ebenso auf embryonale Carcinome - auch der Epiphyse - hin (28, 33, 35), erhöhte HCG-Spiegel auf Chorioncarcinome und Germinome (5, 10, 12, 25, 46), und erhöhte AFP- und HCG-Spiegel auf embryonale Carcinome (14).

Germinome der Epiphyse können, müssen aber keine erhöhten HCG-Spiegel aufweisen (14, 17, 25).

Die Liquorzytologie besitzt zur Zeit noch keine Bedeutung für die Verlaufskontrolle (7, 9, 17, 25).

Chemotherapeutische Erfahrungen bei malignen Epiphysen-tumoren liegen bis jetzt insbesondere bei strahlenre-sistenten Tumoren mit infauster Prognose vor (9, 20, 34, 42).

Entscheidend für die Wahl des Chemotherapeutikums ist hier neben seiner Wirksamkeit seine Passierbarkeit der Blut-Liquor-Schranke und seine erreichbare Konzentra-tion im Tumorgewebe (1, 12, 16).

Nach neueren Erfahrungen scheint die Blut-Liquor-Schran-ke bei malignen intrakraniellen Tumoren Funktionsdefek-te aufzuweisen und deshalb für Zytostatika leichter durchgängig zu sein (1, 42).

GINSBURG (12) vertritt die Auffassung, daß eine der Chemotherapie vorausgehende Bestrahlungsbehandlung die Blut-Liquor-Schranke für Zytostatika durchgängiger macht.

Ferner stellte er tierexperimentell fest, daß eine ho-he Lipidlöslichkeit des Zytostatikums für dessen Wirk-samkeit nicht ausschlaggebend ist (12). Von Bleomycin und Cisplatin kennt man wirksame Konzentrationen bei intrakraniellen Tumoren, sowie deren Halbwertszeit und Eliminationsdauer (16).

Einzelne Germinome reagierten positiv auf Cyclophos-phamid, Aktionomycin D + Bestrahlung, bzw. auf VAB-oder PVB-Schemata, zum Teil sogar mit Teilremissionen. Waren die Germinome mit erhöhten HCG-Plasmaspiegeln verbunden, so korrelierten diese mit der Tumorgroße.

Embryonale Carcinome zeigten nur unter dem VAC-Schema und dem VAMBLE-Schema Symptombefreiheit über längere Zeit. Der Erfolg korrelierte mit dem Absinken von AFP und HCG.

Chorioncarcinome sprachen vereinzelt auf Methotrexat allein oder in Kombination mit Vincristin + Bestrahlung

an. Bei Tumorregression fiel hier die HCG-Plasmakonzentration bis zum Normbereich ab.

Da verschiedentlich beobachtet wurde, daß histologisch gleichartige Tumoren auf die gleichen Chemotherapeutika ansprechen, sollte dies auch bei malignen Epiphysentumoren versucht werden (12, 31, 37, 46).

Aktinomycin D, Cisplatin und das PVB-Schema müßten dann bei embryonalen Epiphysencarcinomen genauso wirksam sein wie bei embryonalen Hodenkarzinomen (2, 28, 33, 40). Chorioncarcinome der Epiphyse müßten dann wie genitale Trophoblasttumoren - Chorioncarcinome eingeschlossen - mit Methotrexat und Aktinomycin D effektiv therapiert werden können (21, 31, 37, 46). Diese Überlegungen sind in Zukunft zu prüfen.

2.3 CHEMOTHERAPIE MALIGNER SCHILDDRÜSENTUMOREN

2.3.1 Maligne Schilddrüsentumoren

Schilddrüsenkarzinome zählen mit einer Häufigkeit von 1 - 2 % aller Malignome zu den selten Tumoren (67, 69). Ihre Inzidenzrate liegt im allgemeinen zwischen 10 - 30 Fällen pro 1 Million Einwohner und Jahr (37, 49, 71).

Frauen erkranken dreimal so häufig wie Männer. Der Quotient Frau/Mann nimmt vom papillären zum follikulären, medullären und anaplastischen Karzinom ständig ab (14, 40).

Das Durchschnittsalter beträgt für papilläre und medulläre Karzinome 47 Jahre, für follikuläre 59 Jahre und für anaplastische 64 Jahre (40, 51, 70).

Differenzierte Schilddrüsentumoren kommen in 60 - 70 %, undifferenzierte in 15 - 30 % und medulläre in 3 - 10 % vor (50, 69, 71). International am häufigsten ist das papilläre Karzinom, welches regionalen, vom Jodvorkommen abhängigen Schwankungen unterliegt (9, 22, 30, 58).

Für Screening und Verlaufskontrollen werden in neuerer Zeit zum Teil schon spezifische Tumormarker angewandt

(7, 44). Tab. 2 gibt einen Überblick über Tumormarker und ihre Spezifität bei Schilddrüsenkarzinomen (2, 25, 29, 72).

Tab. 2: Spezifität von Tumormarkern bei Schilddrüsenkarzinomen

Tumormarker	Tumortyp
<u>spezifisch</u>	
Thyreoglobulin	differenziertes Karzinom
Calcitonin	medulläres Karzinom
CEA	medulläres und undifferenziertes Karzinom
<u>bedingt_brauchbar</u>	
Histaminase	medulläres Karzinom
Somatostatin	medulläres Karzinom
TPA	papilläres und follikuläres Karzinom
IgE	papilläres und undifferenziertes Karzinom
Ferritin	papilläres, follikuläres und undifferenziertes Karzinom
<u>unggeignet</u>	
AFP, Beta-HCG, Tenna Gen	

Erhöhtes Calcitonin ist nicht nur für medulläre Schilddrüsenkarzinome, sondern auch für andere Krankheiten (z.B. Karzinoide, Phäochromozytome, Bronchial- und Mammakarzinome, Hyperparathyroidismus) charakteristisch. Medulläre Schilddrüsenkarzinome unterscheiden sich von den anderen Krankheiten durch ihre extrem hohen Calci-

toninspiegel im Plasma. Bei ihnen übersteigt dieser Wert das 10 - 100fache seiner Norm; bei anderen Krankheiten liegt er kaum höher als 10 µg/ml (25). Das gleiche gilt für erhöhte CEA-Spiegel: stark erhöhte Werte sprechen für ein Schilddrüsenkarzinom (18, 72). CEA besitzt eine geringere Sensivität und eine längere Halbwertszeit als Calcitonin (72). Vorteilhaft dagegen ist, daß hier bei benignen Veränderungen kein Anstieg nachgewiesen werden kann (59, 72).

Schilddrüsenkarzinome werden interdisziplinär behandelt. Folgende Therapiemodalitäten stehen zur Verfügung:

- Operation
- Radiojodtherapie
- perkutane Strahlentherapie
- Schilddrüsenhormonsubstitution
- Chemotherapie

(12, 31).

Tab. 3 legt den Zeitpunkt einer möglichen Chemotherapie im Behandlungsablauf dar (12).

Tab. 3: Schematische Darstellung des Chemotherapieeinsatzes im Behandlungsablauf des Schilddrüsenkarzinoms

differenziertes	undifferenziertes	medulläres Karzinom
Thyroidektomie ↓ Radiojod ↓ suppressive Schilddrüsen- hormonbehandlung ↓ perkutane Strahlentherapie ↓ Chemotherapie	Thyroidektomie ↓ suppressive Schilddrüsen- hormonbehandlung ↓ perkutane Strahlentherapie ↓ Chemotherapie	Thyroidektomie ↓ suppressive Schilddrüsen- hormonbehandlung ↓ Chemotherapie
Metastasen- operation	Metastasen- operation	Metastasen- operation

===== : üblicher Therapieweg ----- : möglicher Therapieweg

Die Indikation für eine Chemotherapie ergibt sich damit in folgenden Fällen (1, 5, 64, 65):

- bei anaplastischen Karzinomen
 - beim progredienten differenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinom, wenn chirurgische, nuklearmedizinische und hormonelle Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind
 - bei Patienten, die an erheblichen, tumorbedingten Beschwerden leiden und eine Linderung mit anderen Methoden nicht erreicht werden kann.
-

Die Prognose der Schilddrüsenkarzinome hängt vorwiegend von der Histologie, dem Tumorstadium, dem Alter und dem Geschlecht, weniger vom Behandlungsverfahren ab (30, 49).

Wichtigster Parameter ist der histologische Differenzierungsgrad des Tumors (63, 70, 71).

Fünf Jahre überleben 70 - 95 % der differenzierten, 71 - 76 % der medullären und nur 16 % der undifferenzierten Karzinome (31).

Für Patienten < 40 Jahren ist die Prognose günstiger als für ältere (17).

Frauen haben bei differenzierten Tumoren eine wesentlich bessere Prognose als Männer. Bei undifferenzierten Karzinomen hingegen spielt der Geschlechtsunterschied keine Rolle (41, 42, 46).

Liegen Fernmetastasen vor, so kann die Prognose auch von deren Jodspeicherungsfähigkeit mitbeeinflusst werden (41).

Die Europäische Schilddrüsenforschungsgruppe (EORTC) setzte alle, die Prognose beeinflussenden Faktoren in Relation und erarbeitete daraus einen prognostischen Index in bezug auf die 5-Jahres-Überlebenszeit (16). Tab. 4 gibt den prognostischen Index für Schilddrüsenkarzinome wieder. Unabhängig von der Therapiemaßnahme läßt sich damit die zu erwartende Überlebenszeit bei Schilddrüsenkarzinomen bestimmen.

Tab. 4: Prognostischer Index für Schilddrüsenkarzinome
nach EORTC, 1979 (16)

Punktzahl	zu erwartende 5-Jahres-Über- lebenszeit	Risikogruppe
50	95 %	1
50 - 65	80 %	2
66 - 83	51 %	3
84 - 108	33 %	4
109	5 %	5

Alter bei	+ 12 für Männer
Diagnose-	+ 10 für medulläre, follikuläre
stellung:	und undifferenzierte Karzinome
	+ 45 für anaplastische Karzinome
	+ 10 für extrathyroideale Ausbreitung
	+ 15 für 1 Metastase
	+ 15 für multiple Metastasen

2.3.2 Chemotherapie maligner Schilddrüsentumoren

2.3.2.1 Monotherapie

In Einzelfällen wurden folgende Chemotherapeutika allein angewandt: Aktinomycin D (66), Cisplatin (66), Hexomethylmelanin (10), Cytosan (63), Epipodophyllotoxin VP 16-213 (26, 66), Cyclophosphamid (21, 33, 66), Aminoiminomethansulfazidsäure (43), Streptonigrin (39), 5-Fluorouracil (2, 35, 62, 66), 5-Floxuridin (75), Harnstoffderivate (3, 31, 52, 66), Alaninmustard (74), Porfiromycin (45), Methotrexat (66), Melphalan (34), MethylCCNU (35), Isophosphamid (66).

Erstmals wurde 1971 von HARADA die Chemotherapie bei

einem größeren Patientengut eingesetzt (38).

17 Patienten mit papillären und 4 Patienten mit anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen wurden wie folgt mit Bleomycin behandelt:

Bleomycin	15 - 30 mg, i.v., 2 - 3 x pro Woche
	Gesamtdosis 300 mg

Unter dieser Therapie konnten bei 9 von 21 Patienten deutliche Verkleinerungen des Primärtumors und der Lymphknoten bzw. der Lungenmetastasen beobachtet werden. Eine Vollremission wurde nicht erzielt. Überlebenszeitbeobachtungen der Patienten werden nicht mitgeteilt.

Weitere Bleomycinthérapien und ihre Erfolge teilt Tab. 5 mit.

Teilremissionen, die mit Bleomycin erzielt wurden, waren im allgemeinen nur von kurzer Dauer.

Unter dieser Behandlung traten Hautveränderungen, Fieberzustände, und bei Überschreiten der Höchstdosis von 360 mg/m² auch irreversible Lungenfibrosen auf (11, 13, 36, 37, 38, 51, 66).

Alle Autoren erzielten mit Bleomycin nur Teilremissionen.

Tab. 5: Bleomycintherapien und ihre Ergebnisse

Autor	Lit.	Jahr	Dosis	Remis- sion	Pat.- Zahl
HALNAN	(37)	1972	?	-	1
BONADONNA	(13)	1972	15 mg/m ² , i.v., als Kurzinfusion 2x wöchentlich Dauer 4 Wochen	-	3
BLUM	(11)	1973	15 mg/m ² , i.v., 2x wöchentlich, bis Gesamtdosis 300 mg	1	1
SHIMAOKA	(66)	1975	8 - 20 mg/m ² , i.v., 2 x wöchentlich	4	8
HAAS	(36)	1976	10 mg/m ² , i.v., oder i.m., 2 x wöchentlich Dauer 12 Wochen	1	2
BURGESS	(15)	1978	?	-	4

Die größten monotherapeutischen Erfahrungen bei Schilddrüsenkarzinomen liegen mit Adriamycin vor.

Tab. 6 gibt einen chronologischen Überblick über Adriamycintherapien in den Jahren 1970 bis 1983.

1974 berichtet GOTTLIEB (33) über seine Erfahrungen mit Adriamycin bei 30 metastasierten, histologisch unterschiedlichen Schilddrüsenkarzinomen, welche konventionellen Therapien gegenüber refraktär waren.

Bei 13 Patienten begann man mit 60 mg/m² Adriamycin. Bei fünf von ihnen mußte man diese Dosis auf 75 mg/m² oder mehr erhöhen, um die gewünschte Leukozytenabsenkung von 1500/mm³ zu erzielen.

In dieser Gruppe beobachtete man 6 Teilremissionen, 3 unter der niedrigen und 3 unter der erhöhten Dosierung.

Tab. 6: Chronologie der Adriamycintherapie zwischen 1970 und 1983

Autor	Jahr	Lit	Histologie	Fall- zahl	Remissionen			Dosierung
					CR	PR	Total (%)	
BONADONNA	1970	(14)	gemischt	11	2	3	45	verschieden
FREI	1971	(27)	gemischt	14	-	3	21	-
BENJAMIN	1974	(4)	anaplast.	1	1	-	100	60 mg/m ² , iv. als Kurzinfusion, alle 3-4 Wochen abhängig vom Blutbild
GOTTLIEB	1975	(33)	10 diff. 9 anaplast. 5 med. 5 Hurthle-Cell 1 unklassifiziert	30	-	11	37	45-75 mg/m ² , iv., alle 3 Wochen; ev. Dosisanpassung um + 15 mg/m ² in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl (1500/mm ³)
CHIMENES	1975	(20)	anaplast.	1	1	-	100	-
DROZ	1977	(24)	gemischt	3	-	-	0	40-45 mg/m ² , iv; 4-6 bzw. 7 Zyklen
O'BRYAN	1977	(54), (55)	9 diff. 11 anaplast. 4 med. 2 Hurthle-Cell 3 unklassifiziert	29	-	9	31	25-75 mg/m ² , iv., Bolusinfektion, alle 3 Wochen, mindestens dreimal
BURGESS	1978	(15)	19 diff. 18 undiff. 7 med. 4 Hurthle-Cell	53	-	17	32	60-150 mg/m ² (i.allg.90 mg/m ²) iv. alle 3 Wochen bis zur Gesamtdosis von 550 mg/m ²
HUSAIN	1978	(44)	med.	3	-	-	0	40 mg wöchentl. bis zur Gesamtdosis von 550 mg/m ² oder 100 mg iv., alle 3 Wochen bis maximal 500 mg
GANDON	1978	(29)	2 undiff. 1 anaplast.	3	1	2	100	-
SHIMAOKA	1979	(51), (66)	7 diff. 8 undiff. 4 med.	19	1	6	32	60-90 mg/m ² , iv., alle 3-4 Wochen
BENKER	1983	(6)	7 pap. 13 foll. 6 med. 17 anaplast.	47	-	15	31	75 mg/m ² , iv., alle 3 Wochen als Kurzinfusion bis 550 mg/m ²

14 Patienten erhielten von Anfang an 75 mg/m². Bei vier von ihnen steigerte man die Dosis weiter, um die gewollte Leukozytendepression von 1500/mm³ zu erhalten.

Hier sah man 3 Teilremissionen bei 75 mg/m² und 2 weitere bei Dosiserhöhung.

3 Patienten erhielten nur 45 mg/m² mit dem Ergebnis, daß keine Tumorveränderung eintrat.

Insgesamt erzielte man bei 11 von 30 Schilddrüsenkarzinomen eine Teilremission (Tab. 7). Dieses Ergebnis wird in Tab. 7 nach dem histologischen Differenzierungsgrad des Schilddrüsenkarzinoms aufgeschlüsselt (33).

Tab. 7: Tumorveränderungen unter Adriamycin in Abhängigkeit vom Schilddrüsenkarzinomtyp
(nach GOTTLIEB, 1974 (33))

Tumortyp	Patienten- zahl	Teil- remis- sion	No Change	Progres- sion
differenziert	10	3	3	4
anaplastisch	9	2	1	6
medullär	5	3	1	1
Hurthle-Cell	5	2	3	0
unklassifiziert	1	1	-	-
Total	30	11	8	11

Primäre Tumorregressionen traten nur zwischen dem 2. und 7. Therapiezyklus ein. Sprach das Schilddrüsenkarzinom auf Adriamycin an, wurden durchschnittlich 9 Zyklen (Variationsbreite 4 - 12) gegeben. Teilremissionen sah man im Mittel nach 3 Zyklen. Therapieversager er-

hielten im allgemeinen 4 Zyklen (Streubreite 1 - 9). Bei ihnen kam es vereinzelt zur Linderung der Knochen-schmerzen. Am besten sprachen Lungen-, dann Knochen- und Lebermetastasen auf Adriamycin an.

Patienten mit Teilremissionen überlebten im Mittel 11 Monate (5 - $\geq$ 40 Monate), Therapieversager durchschnittlich nur 4 Monate (0 - 23 Monate). Bei Berichterstattung waren noch 6 Responder und 5 Nonresponder am Leben.

O'BRYAN veröffentlichte 1977 seine Erfahrungen mit Adriamycin bei 29 Schilddrüsenkarzinom (54).

Die Therapie wurde zunächst mit 45 mg/m², 60 mg/m² oder 75 mg/m² i.v. alle 3 Wochen eingeleitet (Gruppe 1).

Waren folgende Kriterien gegeben

- vorausgegangene Chemotherapie oder Bestrahlungstherapie mit Knochenmarkssuppression
- geringe Toleranz myelosuppressiver Medikamente
- Alter > 65 Jahre

begann man mit 50 mg/m² oder 25 mg/m² Adriamycin (Gruppe 2).

Insgesamt erzielte man unter dieser Behandlung bei 9 von 29 Schilddrüsenkarzinomen eine Teilremission (Tab.8).

Tab. 8: Detaillierung der erzielten Teilremissionen bei unterschiedlicher Adriamycindosierung

Dosis	Patienten- zahl	Teilremis- sionen	Erfolgs- quote (%)
<u>Gruppe 1</u>			
75 mg/m ²	14	6	43
60 mg/m ²	3	0	0
45 mg/m ²	5	3	60
<u>Gruppe 2</u>			
50 mg/m ²	4	0	0
25 mg/m ²	3	0	0

Auf Adriamycin sprachen alle histologischen Schilddrüsenkarzinomformen an. Teilremissionen konnten erzielt werden bei:

- 2 von 9 (22 %) differenzierten Karzinomen
- 1 von 2 (50 %) Hürthle-Zell-Karzinomen
- 1 von 4 (25 %) medullären Karzinomen
- 4 von 11 (36 %) anaplastischen Karzinomen
- 1 von 3 (33 %) unklassifizierten Karzinomen

Die mediane Remissionsdauer betrug 90 Tage (Streubreite: 33 - 560 Tage).

In Gruppe 1 waren die Therapieerfolge besser als in Gruppe 2. Nach 10monatiger Therapiedauer stellte man in Gruppe 1 fest, daß die Adriamycindosis von 45 mg/m^2 zu niedrig war. In Gruppe 2 erwies sich die höhere Dosis nicht vorteilhafter als nur 25 mg/m^2 .

1978 behandelten BURGESS und HILL 53 Schilddrüsenkarzinome, darunter 19 differenzierte, 18 undifferenzierte, 7 medulläre und 9 Hürthle-Zell-Karzinome, mit Adriamycin allein (15). Die Dosierung variierte zwischen $60 - 150 \text{ mg/m}^2$, je nach Verträglichkeit und Leukozytenerniedrigung. Die Mehrzahl der Patienten erhielt 90 mg/m^2 Adriamycin im Abstand von 3 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 550 mg/m^2 .

Vollremissionen wurden nicht erreicht, jedoch 17 Teilremissionen bei:

- 7 von 19 (37 %) differenzierten Karzinomen
- 4 von 18 (22 %) undifferenzierten Karzinomen
- 3 von 7 (43 %) medullären Karzinomen
- 3 von 9 (33 %) Hürthle-Zell-Karzinomen

Die Überlebenszeit wird weder bei Therapieerfolg noch bei Therapieversagern angegeben.

SHIMAOKA (51, 66) erzielte 1979 mit einer Adriamycin-Monotherapie bei 19 inoperablen, erfolglos vorbehandelten Schilddrüsenkarzinomen 1 Voll- und 6 Teilremissionen. Dabei wurde Adriamycin wie folgt dosiert:

Adriamycin	60 - 90 mg/m ² , i.v., alle 3 - 4 Wochen
------------	--

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54 Jahre (Streubreite: 18 - 84 Jahre).

Unter 7 differenzierten, 8 undifferenzierten und 4 medullären Karzinomen konnten jeweils 2 Remissionen beobachtet werden. Damit sprachen alle Tumorformen gleich auf die Therapie an.

Die Remission dauerte im Mittel 3 Monate, längstens 8 Monate an.

Männer wie Frauen reagierten in jeder Altersstufe gleich gut bzw. schlecht. Noduläre Tumorformen sprachen insgesamt schlechter auf Adriamycin an.

Mit erfolgreicher Therapie verlängerte sich die Überlebenszeit auf $18,6 \pm 4,9$ Monate. Therapieversager überlebten nur $3,2 \pm 0,9$ Monate.

1984 behandelte BENKER 43 Schilddrüsenkarzinome mit Adriamycin (5, 6).

75 mg/m² wurden als Kurzinfusion alle 3 Wochen bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² gegeben. Zusätzlich verordnete man Schilddrüsenhormone in angepaßter Dosierung, um den TSH-Anstieg im TRH-Test zu supprimieren.

Die stärksten Leukozyten- und Thrombozytendepressionen sah man 2 Wochen nach jedem Adriamycinstoß. Herzgröße

und EKG überwachte man wegen einer möglichen Kardiomyopathie regelmäßig.

Vor Abschluß von 2 Therapiezyklen registrierte man keine Behandlungserfolge, ausgenommen von subjektiven Verbesserungen metastasenbedingter Knochenschmerzen.

Unter 38 auswertbaren Patienten erlangten 15 eine Teilremission:

- 4 von 6 (67 %) medullären Karzinomen
- 3 von 7 (43 %) papillären Karzinomen
- 4 von 12 (33 %) anaplastischen Karzinomen
- 4 von 13 (31 %) follikulären Karzinomen.

Bei weiteren 18 Patienten konnte das progrediente Tumorstadium zeitweise gebremst werden.

Die Remissionsdauer betrug bei papillären Karzinomen im Mittel 13 (3 - 24), bei follikulären 7,5 (6 - 12), bei medullären 5,5 (4 - 6) und bei anaplastischen 3 Monate. Lungen- und Hautmetastasen sprachen am besten auf diese Therapie an.

An besonders störenden Nebenwirkungen wurden in abnehmender Reihenfolge beobachtet:

- gastrointestinale Beschwerden
- reversible Leukopenien
- Alopezie
- Schleimhautulcera
- Soor
- vorübergehende Tachykardien.

Ab der Höchstdosis von 550 mg/m² wurde Adriamycin durch andere Chemotherapeutika, wie Aktinomycin D, VP-15, Cisplatin bzw. durch Kombinationen mit Aktinomycin D/Vinblastin, Aktinomycin D/VP-16 oder Cisplatin/Ifosfamid ersetzt, um entweder die erreichte Remission zu erhalten, oder bei weiterer Progredienz wieder zu einer Krankheitsstabilisierung zu gelangen.

Angaben über Dosis und Dauer dieser Zusatztherapie fehlen.

Die mittlere Überlebenszeit nach Chemotherapiebeginn betrug bei Männern wie Frauen 9 Monate. Responder überlebten durchschnittlich 15 - 16 Monate, Therapieversager hingegen nur 3 Monate.

2.3.2.2 Polychemotherapie

Unterschiedliche Polychemotherapien wurden seit 1964 in Einzelfällen angewandt:

- Nitromin und Mitomycin (28)
- Mechlorethamin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Vinblastin, Rucromomycin, Methylhydrazin, Cyclophosphamid und 6 Mercaptopurin (42)
- BCNU, Vincristin, Methotrexat und 5-Fluorouracil (56)
- Methotrexat und 5-Fluorouracil (58)
- BCNU, Vincristin und Prednison (1 Teilremission) (66)
- Cyclophosphamid und Cisplatin (66)
- Cyclophosphamid, Vincristin und Dexamethason (1 Teilremission) (66)
- 5-Fluorouracil und Streptozototoxin (66)
- 5-Fluorouracil und Mitomycin (66)
- Adriamycin und Bleomycin (1 Teilremission) (27)
- Adriamycin und Cisplatin (72)
- Vincristin, 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid (24)
- Adriamycin, Bleomycin und Cisplatin (1 Teilremission) (70)

1972 setzte GOTTLIEB bei 15 Patienten unterschiedliche Kombinationen mit Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Vinblastin, Melphalan, Mechlorethamin und Colchizin ein (34).

Keine dieser Polychemotherapien war bei Schilddrüsen-

karzinomen erfolgreich.

Dagegen gibt Tab. 9 einen Überblick über erfolgreiche Polychemotherapien bei größerem Patientengut.

Aus dem Jahre 1975 liegt von der EORTC (= Europäische Schilddrüsenforschungsgruppe) ein Bericht über die polychemotherapeutische Behandlung von 12 histologisch verschiedenen Schilddrüsenkarzinomen vor (1, 69).

5 anaplastische, 5 differenzierte und 2 medulläre Schilddrüsenkarzinome erhielten entweder die Polychemotherapie A oder B.

Polychemotherapie A

Adriamycin	40 mg/m ² , i.v.,	Tag 1
Vincristin	1 mg/m ² , i.v.,	Tag 1 + 2
5-Fluorouracil	500 mg/m ² , i.v.,	Tag 4 + 5
Start	Entweder sofort nach der Operation bzw. innerhalb von 4 Wochen nach vollendeter Bestrahlung	

Wiederholung alle 2 Wochen

Polychemotherapie B

Adriamycin	40 mg/m ² , i.v.,	Tag 1
VP 16-213	60 mg/m ² , i.v.,	Tag 2
5-Fluorouracil	500 mg/m ² , i.v.,	Tag 3 + 4
Cyclophosphamid	300 mg/m ² , i.v.,	Tag 3 + 4

Wiederholung alle 3 Wochen

Tab. 9: Bericht über erfolgreiche Polychemotherapien bei einem größeren Patientengut

Autor	Jahr	Lit.	Histologie	Fall- zahl	Remissionen CR PR Total (%)	Therapie
EORTC	1975	(1, 69)	anaplast.	12	- 4 36	Adriamycin, Vincristin und 5-Fluorouracil oder Adriamycin, VP 16 und 5-Fluoro- uracil
KARAKOFF	1975	(47)	-	7	- 2 28	Adriamycin, CCNU und Vincristin
RICCABONA	1976	(60)	gemischt	44	? 2 ?	6 Mercaptopurin, Procarbazin, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Amethopterin und Vinblastin
BENKER	1977	(7, 61)	gemischt	21	2 5 33	Adriamycin und Bleomycin
SOKAL	1978	(69)	anaplast.	14	- 9 66	Adriamycin, Bleomycin und Vincristin
SHIMAOKA	1983	(68)	gemischt	41	- 7 19	Adriamycin
				41	5 6 27	Adriamycin, Cisplatin

Teilremissionen von unterschiedlicher Dauer wurden nach Schema A erzielt:

- 1 differenziertes Karzinom mit Lungenmetastasen von 17 Monaten
- 1 anaplastisches Karzinom von 8 Monaten bei zusätzlicher externer Bestrahlung
- 2 wenig differenzierte Karzinome von 9 und 10 Monaten bei nur halbdosiertem Schema A.

Keinen Erfolg erreichte man mit dem Schema B, welches nur ein einziges Mal bei einem differenzierten Karzinom eingesetzt wurde.

RICCABONA (60) wandte 1976 bei 44 Schilddrüsenkarzinomen eine aus sechs verschiedenen Zytostatika bestehende Kombination an.

Bei allen Schilddrüsenmalignomen handelte es sich um Tumoren im Stadium T_{3-4} entweder mit Lymphknoten- (N_{2-3}) und/oder Fernmetastasen (M_1), welche konventionellen Therapiemaßnahmen gegenüber refraktär waren.

32 Karzinome, darunter 7 Sarkome, 9 anaplastische und 16 Adenokarzinome, konnten über einen Zeitraum von 3 Jahren beobachtet werden.

Tab. 10 gibt die Anwendung der Polychemotherapie sowie den zusätzlichen Einsatz weiterer Medikamente zur Abschwächung von Nebenwirkungen wieder.

Tab. 10: Polychemotherapie nach RICCABONA (60)

Therapeutika	Einzeldosen (mg) bei Körpergewicht von 50 kg 50-65 kg 65 kg			Applikation	Behandlungstage						
					1	2	3	4	5	6	7
<u>Zytostatika:</u>											
6-Merkaptopurin	50	75	100	p.o.	+	+	+	+	+	+	+
Procarbazin	100	150	250	p.o.	+	+	+	+	+	+	+
Cyclophosphamid	300	350	400	Infusion	+	-	+	+	-	+	-
5-Fluorouracil	250	250	250	Infusion	-	+	-	+	-	+	-
Amethopterin	5	5	5	i.m.	+	-	-	+	-	-	-
Vinblastin	5	5	5	i.v.	-	-	-	-	-	-	+
<u>Zusatzmedikamente:</u>											
6-Methylprednisolon	20	20	20	i.m.	+	+	+	+	+	+	+
Belladonna Fol.	0,5	0,5	0,5	p.o.	+	+	+	+	+	+	+
Alcal. tot. Vit. C	500	500	500	Infusion	+	+	+	+	+	+	+
Vit. B-Komplex	200	200	200	Infusion	+	+	+	+	+	+	+
Vit. B ₁₂	1	1	1	i.m.	+	-	-	-	-	-	-
19-Norandrostenolon	50	50	50	i.m.	+	-	-	-	-	-	-

Die Überlebenszeit war mit und ohne zytostatische Therapie im Stadium T₃₋₄, N₂₋₃, M₁ dann gleich lang, wenn die Patienten andere Therapiemaßnahmen, wie ¹³¹-Jod oder externe Bestrahlungen erhalten hatten.

Mit Chemotherapie überlebten 1 Jahr lang 43,7 %, 2 Jahre lang 15,6 % und 3 Jahre lang 9,4 %. Im Vergleich dazu waren Patienten mit konventioneller Behandlung nach 1 Jahr in 37 %, nach 2 Jahren in 26,5 % und nach 3 Jahren in 9,6 % am Leben.

Gegenüber unbehandelten Patienten konnte im Hinblick auf die Überlebenszeit ein deutlicher Unterschied festgestellt werden. Hier betrug die Überlebensrate nach 1 Jahr noch 14,3 % und nach 2 Jahren 0 %.

Auch das sehr therapieresistente Schilddrüsensarkom besserte sich unter dieser Polychemotherapie häufig.

Neben objektiven Remissionen kam es auch zu symptomatischen Verbesserungen bei Schmerzen, Immobilität und Dyspnoe.

Genaue Angaben über Remissionen fehlen in diesem Bericht.

BENKER kombinierte 1977 bei 21 Schilddrüsenkarzinomen mit infauster Prognose Adriamycin mit Bleomycin (7).
Therapiert wurde wie folgt:

Adriamycin	75 mg/m ² , i.v., als Kurzinfusion Wiederholung alle 3 Wochen Gesamtdosis 550 mg/m ²
Bleomycin	30 mg/m ² , i.m. Wiederholung 1 x pro Woche Gesamtdosis 360 mg/m ²

Nach Erreichen der Höchstdosis wurde eine Erhaltungstherapie mit Aktinomycin D, 3 mg, i.v., 1 x pro Monat, durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tab. 11 zusammengefaßt.

Tab. 11: Remissionen von Schilddrüsenkarzinomen unter der Adriamycin-/Bleomycin-Therapie von BENKER

Tumortyp	Patientenzahl	Remissionen	
		CR	PR
follikulär	5	1	1
papillär	3	-	3
anaplastisch	10	-	1

CR: Vollremission; PR: Teilremission;

Lungenmetastasen reagierten auf diese Therapie am schnellsten.

Die Überlebenszeit betrug bei den Therapieversagern durchschnittlich $2,5 \pm 2$ Monate, bei Therapieerfolg im Mittel $12,2 \pm 5,9$ Monate.

Durch Adriamycin hervorgerufene gastrointestinale Beschwerden konnten durch 20 mg Triflupromazin gut beeinflußt werden. Als weitere Nebenwirkungen wurden Knochenmarksuppression und Hautveränderungen unter dieser Polychemotherapie beobachtet. In keinem Fall mußte diese Therapie vorzeitig wegen zu großer Toxizität abgebrochen werden.

SOKAL und HARMER (69) erzielten 1978 mit einer Adriamycin-/Bleomycin-/Vincristin-Kombination bei 9 von 14 anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen eine Teilremission.

Vollremissionen wurden nicht erreicht.

Folgendes Schema wurde angewandt:

Adriamycin	60 mg/m ² , i.v., Gesamtdosis 550 mg/m ²
Vincristin	2 mg, i.v.
Bleomycin	30 mg, i.m., Gesamtdosis 300 mg

Wiederholung alle 3 - 4 Wochen

Adriamycin und Vincristin wurden zusammen, Bleomycin 4 - 6 Stunden später verabreicht.

Lungenmetastasen sprachen gut auf diese Behandlung an. Im Gegensatz zu anderen Therapieschemata bildeten sich auch Lebermetastasen vereinzelt zurück. Unbeeinflussbar blieben dagegen Knochen- und Hirnmetastasen.

Die mittlere Überlebenszeit der Responder war mit 7,6 Monaten deutlich höher als die der Nonresponder.

1983 veröffentlichte SHIMAOKA die erste randomisierte Studie über zytostatische Behandlungen von Schilddrüsenkarzinomen (68).

Jeweils 41 Schilddrüsenkarzinome wurden entweder mit Adriamycin allein oder mit Adriamycin und Cisplatin nach folgendem Schema behandelt:

Adriamycin	60 mg/m ² , i.v.	Tag 1
	Wiederholung alle 4 Wochen	
Adriamycin	60 mg/m ² , i.v.	Tag 1
+		
Cisplatin	40 mg/m ² , i.v.	Tag 1
	Wiederholung alle 3 Wochen	

Mit der Monotherapie erreichte man nur 7 Teilremissionen, mit der Kombinationsbehandlung hingegen 6 Teil- und 5 Vollremissionen.

Alle Schilddrüsenkarzinomtypen reagierten gleich gut auf die Chemotherapie. Beachtliche Unterschiede wurden dagegen bei den Überlebenszeiten festgestellt: medulläre Karzinome überlebten durchschnittlich 17 Monate, differenzierte 7 Monate und anaplastische nur 3 Monate.

Unerwünschte Wirkungen an den Nierentubuli und dem Knochenmark schränkten den Einsatz der Polychemotherapie ein.

2.3.2.3 Interdisziplinäre Therapien

In neuerer Zeit therapierte man nicht nur mit Zytostatika allein, sondern kombinierte gleichzeitig mit konventionellen Maßnahmen.

1974 beschreibt ROGERS 6 histologisch verschiedene Schilddrüsenkarzinome, welche er postoperativ mit ⁶⁰Ko-balt-Bestrahlungen und mit Aktinomycin D behandelte (63). Auf dem Primärtumor gab man 6000 r fraktioniert 6 Wochen lang. Ferner wurden der Larynx mit 3000 r und

das hintere Mediastinum mit 4000 r bestrahlt.

Die Chemotherapie mit Aktinomycin D (Dosis: 0,5 mg, i.v., 2 x pro Woche) wurde in der 4. Bestrahlungswoche begonnen, und bis zum Auftreten von toxischen Nebenwirkungen beibehalten. Insgesamt verabreichte man im Mittel 3,5 - 4,0 mg Aktinomycin D, in Einzelfällen 2,0 und 6,0 mg.

Diese Kombinationstherapie wiederholte man alle 2 - 3 Monate.

Das Ergebnis in bezug auf die Überlebenszeiten war sehr unterschiedlich. Ein Patient verstarb innerhalb von 3 Monaten an seinem Primärtumor. Zwei Patienten erlagen ihren Metastasen innerhalb von 2 und 9 Monaten. Drei Patienten überlebten ohne Krankheitszeichen mehr als 30, 63 und 81 Monate.

Angaben über Remissionsdauer und Überlebenszeit, bezogen auf den Tumortyp, gehen aus dieser Literaturstelle nicht hervor.

JEREB (46) kombinierte 1975 bei 8 von 79 anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen chirurgische und/oder strahlentherapeutische Maßnahmen mit einer Chemotherapie. 3 Patienten erhielten postoperativ Methotrexat wie folgt:

Methotrexat	5 mg, i.a.	Tag 1 - 5
	24-h-Infusion	

Mußten die intraarteriellen Infusionen aufgrund technischer Schwierigkeiten abgesetzt werden, wick man bis zum Auftreten von toxischen Nebenwirkungen bei gleicher Dosierung auf orale oder intravenöse Gaben aus.

Unter dieser chirurgisch-zytostatischen Kombinationsbehandlung betrugen die Überlebenszeiten 6 Tage sowie 6 und 13 Monate.

Eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie erhielten 5 Patienten. Unter einer ⁶⁰Kobalt-Bestrahlung (Dosis: 4000 r verteilt auf 5 - 6 Wochen) und gleichzeitigen Methotrexatgaben nach obigem Schema verkleinerten sich alle 5 Karzinome. Allerdings mußten bei allen Patienten schwerwiegende toxische Nebenwirkungen in Kauf genommen werden.

Bei Unterbrechung dieser Therapie traten in allen Fällen Tumorrezidive auf.

Die Überlebenszeiten betrugen 5, 6, 8, 13 und 15 Monate. Alle Patienten verstarben entweder an einem Rezidiv des Primärtumors oder an seinen Metastasen.

Im Vergleich zu den 71 Patienten, welche konventionell chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt wurden und 2,5 Monate überlebten, erreichte man mit konventioneller Behandlung plus Chemotherapie eine durchschnittliche Überlebenszeit von 9,4 Monaten.

CASTERLINE (19) veröffentlichte 1980 die erfolgreiche Kombinationsbehandlung (Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie) eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms. Nach Thyroidektomie erhielt der Patient eine ⁶⁰Kobalt-Bestrahlung (Dosis: 4000 r in 26 Tagen auf das untere Mediastinum und den Nacken, sowie 6000 r in 40 Tagen auf den Primärtumor) und Aktinomycin D wie folgt:

Aktinomycin D	0,5 mg, i.v., 2 x pro Woche
	Gesamtdosis 20,5 mg

Die Chemotherapie wurde in der letzten Bestrahlungswö-

che begonnen.

2 Monate nach Abschluß der Chemotherapie leitete man eine Immuntherapie (MER 0,2 mg, intracutan an 5 verschiedenen Stellen injiziert, 1 x pro Monat über ein Jahr) ein.

Mit allen diesen Maßnahmen erzielte man eine 48 Monate anhaltende Vollremission.

KIM (48) behandelte 1983 neun anaplastische Schilddrüsenkarzinome mit Adriamycin und einer hyperfraktionierten Bestrahlung nach folgendem Schema:

Bestrahlung	160 r/2x täglich	Tag 1 - 3
	Wiederholung jede Woche	
	Gesamtdosis 5760 r	
Adriamycin	10 mg/m ² , i.v.	Tag 3
	90 Min. nach Bestrahlung	
	Wiederholung jede Woche	

Damit erreichte man bei 8 Patienten eine Vollremission. Die Überlebenszeit betrug zwischen 3 und 18, im Mittel 10 Monate.

Mit einer Ausnahme verstarben alle Patienten an ihren Metastasen.

Unerwünschte Adriamycinwirkungen beobachtete man nicht.

2.3.3 Diskussion

Die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms hat sich innerhalb der letzten 15 Jahre entscheidend verändert und

verbessert. Dies beruht auf

- der einheitlichen Beurteilung der malignen Tumoren nach der histologischen Neuklassifizierung von der WHO (1974),
 - neuen Operationstechniken,
 - der Radiojodtherapie,
 - der Substitution von Schilddrüsenhormonen,
 - der Kontrolle des Therapieverlaufes durch Tumormarker,
 - der Anwendung von Chemotherapeutika,
- (9, 26, 40, 46, 50).

Als Tumormarker haben sich zur Verlaufskontrolle und teilweise auch zum Screening Thyreoglobulin für differenzierte, Calcitonin für medulläre und CEA für medulläre und undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome bewährt (59).

Aufgrund der vielfältigen Tumortypen und Tumorstadien läßt sich die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms nicht auf einige wenige Behandlungsprinzipien reduzieren. Nach KLEIN (50) haben folgende Feststellungen Grundsatzcharakter:

- primär nach Möglichkeit sofortige Radikaloperation,
- postoperative Dauermedikation mit Schilddrüsenhormonen (L-Thyroxin) als Basistherapie (57).
- weiteres Vorgehen abhängig vom Tumortyp und Tumorstadium.

70 - 80 % aller gut differenzierten Schilddrüsenkarzinome sprechen auf konventionelle Behandlungsmaßnahmen (Chirurgie und Bestrahlung) gut an, nicht dagegen anaplastische Karzinome (48, 65, 69).

Aufgrund dieser Tatsache konnte sich die Chemotherapie zuerst nur als "ultima ratio" einen Platz im Behandlungsablauf des Schilddrüsentumors erobern.

Heute kann die Chemotherapie palliativ eingesetzt werden, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind:

- die Radikaloperation des Tumors und seiner Metastasen nicht möglich ist,
 - Radiojod durch den Tumor nicht ausreichend aufgenommen wird,
 - der Tumor nicht strahlensensibel ist,
 - der Tumor auch bei konsequenter Behandlung mit Schilddrüsenhormon weiterwächst
- (7).

Um erfolgreiche chemotherapeutische Resultate zu erreichen, sollte die Zytostatikagabe möglichst frühzeitig an beendete chirurgische bzw. strahlentherapeutische Maßnahmen angeschlossen werden.

Auch eine Chemotherapie in Kombination mit herkömmlichen Methoden hat sich in Einzelfällen schon bewährt (19, 46, 48, 63).

Wegen ihrer hohen Toxizität sind Chemotherapien im Finalstadium nicht mehr angezeigt (7).

Bei anaplastischen Karzinomen kann man aufgrund der nahezu immer infausten Prognose den prinzipiellen Einsatz von Zytostatika als adjuvante Therapie nach konventionellen Maßnahmen erwägen (7).

Monotherapeutisch wurden viele Zytostatika einzeln oder in Gruppen eingesetzt. Dabei hat sich als Mittel der 1. Wahl Adriamycin und als Mittel der 2. Wahl Bleomycin durchgesetzt (51).

Folgendes Adriamycin-Schema hat sich bewährt:

Adriamycin	75 mg/m ² , i.v.	Tag 1
	Wiederholung alle 3 Wochen	
	Gesamtdosis 550 mg/m ²	

Anfangsdosierungen unter 60 mg/m^2 , i.v. haben sich als erfolglos erwiesen (24, 33, 44).

Richtmaß für die ausreichende Chemotherapie ist eine Leukozytendepression auf $1500/\text{mm}^3$.

Um dieses Niveau zu erreichen, ist die Dosis des Zytostatikums nach jedem Zyklus um 15 mg/m^2 zu erhöhen oder zu erniedrigen (64).

Nach den bisherigen Erfahrungen sind mit Adriamycin in 30 - 35 % Teilremissionen bei Schilddrüsenkarzinomen zu erzielen (4, 6, 15, 32, 51, 54, 66). Bei 28 % der Fälle konnte eine Stabilisierung des bis dahin progredienten Leidens verzeichnet werden. Auf Adriamycin reagierten medulläre Karzinome mit 45 % am besten, gefolgt von differenzierten mit 35 % und undifferenzierten mit 23 % (66).

Dosislimitierend für Adriamycin ist seine Kardiotoxizität, welche nach Überschreiten der Gesamtdosis von 550 mg/m^2 mit 1 - 2 % Wahrscheinlichkeit auftritt. Eine einmal ausgelöste, sekundäre Kardiomyopathie erwies sich als therapieresistent und verlief auch nach Absetzen des Medikamentes in 50 % letal (53). Bei vorbestehender Herzerkrankung ist die Inzidenz der Adriamycin-Kardiomyopathie nicht signifikant erhöht. Die langsame intravenöse Infusion im Vergleich zur intravenösen Bolusinjektion wirkt sich hierbei günstiger aus (53).

EKG-Veränderungen fand man bei circa 29 % Patienten. Meist handelte es sich dabei um unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen, Sinustachykardien sowie um supraventrikuläre Arrhythmien und ventrikuläre Extrasystolen (5, 53).

Weitere unerwünschte Wirkungen können Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Anorexie, Alopezie, Soor, Thrombopenie und Fieber sein (7).

Zur Linderung dieser Nebenwirkungen haben sich Kortikosteroide zusammen mit Vitamin B und C bewährt (64).

Da die Gesamtdosis der Adriamycintherapie begrenzt ist, stellt sich die Frage der Weiterbehandlung nach Erreichen der Höchstdosis. Dabei kann bis jetzt noch keines der erprobten Zytostatika empfohlen werden.

GOTTLIEB und HILL (32) erreichten mit Methyl-CCNU eine Krankheitsstabilisierung bei 6 Patienten.

Mit Aktinomycin D, VP-16, Cisplatin, Aktinomycin D + Vincristin, Aktinomycin D + VP-16 oder Cisplatin + Ifosfamid liegen nur geringe Erfahrungen vor (5).

Auf Bleomycin sprachen Schilddrüsenkarzinome mit infauster Prognose in 50 - 75 % der Fälle an. Die Remissionsdauer war dabei im allgemeinen sehr kurz. Folgende Dosierung hat sich bewährt (10):

Bleomycin	30 mg, i.m.	Tag 1
	Wiederholung jede Woche	
	Gesamtdosis 360 mg	

Nebenwirkungen, wie Hautpigmentierung, dystrophische Haut- und Nagelveränderungen, Fieber und vor allem irreversible Lungenveränderungen bei maximal 10 % der behandelten Patienten, mit einer Mortalitätsrate von 1 %, haben den Einsatz dieses Chemotherapeutikums als Monotherapie erheblich reduziert (51).

In neuerer Zeit ist die Polychemotherapie stärker in den Vordergrund gerückt. Damit erreichte man selbst bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen Erfolgsquoten von über 30 %.

Falls der Zustand der Patienten eine Cisplatingabe erlaubt, kann Cisplatin zusammen mit Adriamycin, wie folgt, gegeben werden (68):

Adriamycin	60 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Cisplatin	40 mg/m ² , i.v.	Tag 1

Wiederholung	alle 3 Wochen	
--------------	---------------	--

Auf dieses Schema reagierten alle Schilddrüsenkarzinomtypen gleich gut. Die Überlebenszeiten waren jedoch bei medullären Karzinomen deutlich länger als bei differenzierten und anaplastischen Tumoren.

Eine Therapieempfehlung für die interdisziplinäre Behandlung kann wegen zu geringer Erfahrung nicht gegeben werden.

Durchschnittliche Überlebenszeiten verlängerten sich unter der Chemotherapie bei Respondern signifikant von 4 auf 11 Monate. Jedoch nähern sich gemäß SCHREML (64) nach 12 Monaten die Überlebenszeitkurven mit oder ohne Chemotherapie.

Die Ergebnisse der einzelnen Autoren sind nur bedingt vergleichbar, da Histologie, Alter, Geschlecht und Behandlungsschema häufig variieren (38, 42). Eine randomisierte Studie liegt bis jetzt nur von SHIMAOKA (68) vor.

Insgesamt sind die chemotherapeutischen Erfahrungen bei malignen Schilddrüsentumoren immer noch spärlich und häufig enttäuschend (6).

2.4 CHEMOTHERAPIE MALIGNER PARATHYROIDEATUMOREN

2.4.1 Maligne Parathyroideatumoren

Maligne Epithelkörperchenkarzinome mit oder ohne Parathormonsekretion sind sehr selten (1). DE QUERVAIN beschrieb 1909 als erster dieses Krankheitsbild. Seitdem sind ungefähr 115 Fälle in der Weltliteratur erwähnt worden (1, 3, 12, 22). Unterschiedliche Malignitätskriterien bei den Autoren lassen die Fallzahl variieren (5, 22). In nahezu 90 % zeigte sich dieses Karzinom hormonaktiv (7). Bei etwa 0,75 - 4,4 % liegt dem primären Hyperparathyreoidismus ein Nebenschilddrüsenkarzinom zugrunde (5, 9, 14, 15, 21, 29, 34).

Hormonaktive Parathyroideakarzinome sind auf beide Geschlechter gleichmäßig verteilt (14, 15). Die Morbidität streut zwischen dem 1. und 7. Lebensjahrzehnt; 60 % erkranken zwischen 30 - 50, mit einem Maximum bei 45 Jahren (15, 33).

Die Diagnose Parathyroideakarzinom ist wegen der unterschiedlichen Beurteilung der Malignitätskriterien oft umstritten (5, 15, 23). Eine Unterscheidung zwischen "benigne" und "maligne" kann bei diesen Karzinomen oftmals weder präoperativ noch cytologisch sichergestellt werden (15).

Beweisend sind nach Überwiegender Meinung lediglich folgende Faktoren:

- Tumorinfiltration
 - Metastasen
 - Mitosen
 - Rekurrensparesen
- (2, 12, 14, 15, 22).

Schwierigkeiten in der sicheren morphologischen Unterscheidung bestehen nicht nur zwischen Epithelkörperchenadenomen und Epithelkörperchenkarzinomen, sondern auch zwischen den vereinzelt vorkommenden, hormonell inaktiven, Epithelkörperchenkarzinomen und den Thymomen bzw. bestimmten Schilddrüsenkarzinomen (5, 15, 22).

In 62 % der Parathyroideakarzinome steigt der Serum-Calciumspiegel über 14 mg % an, nur bei 22 % liegt dieser Wert unter 13 mg % (14, 15).

Da Serum-Calcium- und Parathormonspiegel mit der Größe der hormonproduzierenden Karzinome korrelieren, eignen sich diese Parameter für die Verlaufskontrolle. Auch

Rezidive und Metastasen spiegeln sich in der Erhöhung dieser Werte wider (14, 16, 22).

Die Prognose der Parathyroideakarzinome hängt insbesondere von folgenden Faktoren ab:

- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Tumorrezidiven
- endokriner Tumoraktivität (16).

Das Epithelkörperchenkarzinom gehört, mit Ausnahme einzelner foudroyant metastasierenden Verlaufsformen, zu den langsam wachsenden Geschwülsten. Relativ spät treten Metastasen in der Lunge (26 %), seltener in Leber, Knochen, Pankreas und Nebennierenrinde auf (14, 15, 21).

Echte Heilungschancen sind nach der Literatur ausgesprochen selten. Dennoch erreichen durchschnittlich 50 % die 5-Jahres- und 13 % die 10-Jahresgrenze (16, 21); einige wenige Patienten überlebten bis zu 19 Jahren (14).

Postoperativ beträgt die Remissionszeit für fernmetastasierte Karzinome bis zum Auftreten hyperthyreoter Symptome durchschnittlich 20 Monate, für Lokalrezidive 28 Monate (1).

Nach Primärbehandlung kommen Lokalrezidive in 30 - 65 % vor (1, 14, 16, 32). Treten jedoch Rezidive innerhalb von 2 Jahren auf, verschlechtert sich die Prognose beträchtlich (3, 15, 21).

Die meisten Karzinomträger sterben nicht an den tumorbedingten Organdestruktionen, sondern an den endokrinen Komplikationen der häufig recht kleinen Rezidiv- bzw. Resttumoren (3, 14, 21). Terminierend ist oft das Hyperkalzämiesyndrom mit seinen Auswirkungen auf Nieren, Lunge, Herz und Kreislauf (5, 15).

Chemotherapiert wurde nur in Einzelfällen als ultima ratio.

2.4.2 Chemotherapie maligner Parathyroideatumoren

2.4.2.1 Monotherapie

COOK (12) setzte im Jahre 1958 erstmals die Chemotherapie bei einer 56jährigen Patientin ein.

Die Patientin war 12 Monate lang teils chirurgisch, teils medikamentös mit Calciferol und Phosphatsalzen erfolglos behandelt worden. Als ultima ratio erhielt sie dann:

Methylthiouracil	400 mg/d
------------------	----------

Weder das stark erhöhte Serum-Calcium (15-17 mg%), noch das Parathormon reagierten auf diese Behandlung. Deshalb wurde die Chemotherapie nach 4 Wochen wieder abgesetzt.

Eine anschließende Kortisonbehandlung (60 mg/d) über 16 Tage blieb ebenso erfolglos.

Die Patientin verstarb 14 Monate nach Diagnosestellung.

NIELSEN (24) beschrieb 1973 das Parathyroideakarzinom einer 38jährigen Patientin, dessen ausgeprägte Hypercalcämie (17,5 mg%) auf Operationen, Medikamente und Strahlentherapie nicht oder nur kurzzeitig ansprach. Mithramycin wurde als letzte Möglichkeit in folgender Dosierung ab Juli 1970 eingesetzt:

Mithramycin	25 µg/kgKg, i.v. Bolus
	Wiederholung in Abhängigkeit vom
	Serum-Calcium-Spiegel

Die Dosis variierte stets zwischen 20 µg/kgKG und 50 µg/kgKG.

Nach jeder Mithramycininjektion fiel das Serum-Calcium deutlich ab, stieg jedoch dann innerhalb weniger Tage wieder auf seinen Ausgangswert an (Abb. 2):

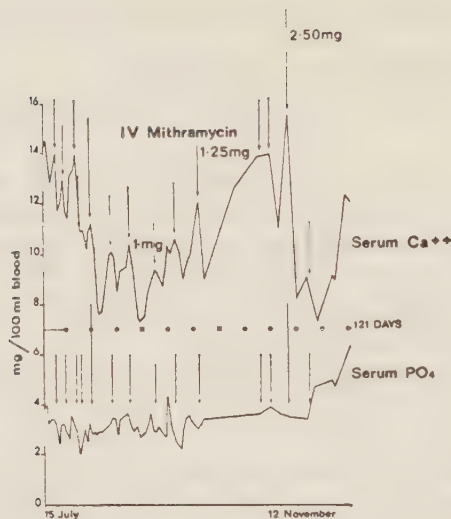


Abb. 2: Einfluß von Mithramycin auf Serum-Calcium und Serum-Phosphat (nach NIELSEN, 1973). Die hellgrauen Felder zeigen den Normbereich an.

Calcium- und Phosphat-Ausscheidung im Urin veränderten sich unter dieser Therapie nicht.

Während der ersten 3 Behandlungswochen sank der Kaliumwert derart ab, daß Kalium peroral substituiert werden mußte. 24 Stunden nach der Mithramycingabe trat jedes Mal Übelkeit auf. Sie konnte gut mit Chlorpromazin beherrscht werden.

Biochemische Partialremissionen hielten unter dieser Chemotherapie einige Tage an.

Die Patientin verstarb im November 1970 nach insgesamt 13 Mithramycinbehandlungen. Sie überlebte 14 Jahre seit Auftreten der ersten Krankheitssymptome und 15 Monate seit der Diagnosestellung.

SINGER (30) chemotherapierte 1970 ein metastasiertes Epithelkörperchenkarzinom mit Mithramycin. Dieser Behandlung gingen in den Jahren 1960 - 1969 zahlreiche Operationen des ständig rezidivierenden Karzinoms sowie eine medikamentöse Therapie mit Phosphatsalzen und Calcitonininjektionen bzw. -infusionen ohne Erfolg voraus. Deshalb wurde bei der mittlerweile 69jährigen Patientin folgende Chemotherapie angewandt:

Mithramycin	50 µg/kgKG, i.v.
-------------	------------------

Wiederholung	alle 7 Tage, abhängig vom Serum-Calcium-Spiegel
--------------	---

Innerhalb von 3 Tagen besserte sich der Serum-Calcium-Spiegel von 15 mg% auf 10 mg%. Er stieg jedoch in den folgenden 3 Tagen kontinuierlich wieder auf den Ausgangswert an. Ebenfalls verminderte sich die Ausscheidung von Calcium und Hydroxyprolin im Urin. Der erhöhte Parathormonspiegel veränderte sich nicht. Nach allen Mithramycininjektionen wiederholten sich ähnliche Reaktionen (Abb. 3).

Mithramycin wurde insgesamt 9mal, in Abhängigkeit vom Serum-Calciumwert, 1 - 2mal pro Woche injiziert.

Nach 2 Monaten mußte diese Therapie wegen toxischer Nebenwirkungen in der Leber und in der Niere abgebrochen werden. 2 Monate nach Chemotherapiebeginn verstarb der Patient. Die biochemischen Partialremissionen dauerten unter Mithramycin maximal 7 Tage an.

Seit Diagnosestellung betrug die Überlebenszeit 9 Jahre, die Krankheitsdauer 15 Jahre.

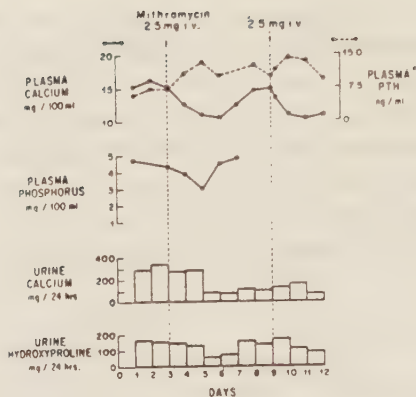


Abb. 3: Veränderung von Calcium, Phosphat und Parathormon im Serum, sowie Calcium und Phosphat im Urin nach Mithramycinbehandlung (nach SINGER)

SHANE (17, 28, 29) behandelte 1982 fünf Epithelkörperchenkarzinome bei Männern im Alter von 48 - 69 Jahren mit Disodium-Clodronat (Cl_2MDP).

Jeder der 5 Patienten hatte ein metastasiertes, histologisch gesichertes Parathyroideakarzinom, dessen persistierende Hypercalcämie weder durch multiple chirurgische Interventionen (zwischen 2 - 12 Operationen), noch durch andere medikamentöse Behandlungen beeinflusst werden konnte.

Ein Patient wurde zusätzlich mit dem Zytostatikum Mithramycin und Stilböstrol erfolglos vorbehandelt.

Aufgrund der infausten Lage wurde dann folgende Chemotherapie eingesetzt:

Cl ₂ MDP	2,5 mg/kgKG, i.v. als Kurzinfusion über 120 Min. in 100 ml 0,9 %iger NACL-Lösung (Testdosis)	Tag 1
---------------------	---	-------

Cl ₂ MDP	5,0 mg/kgKG, i.v. als Kurzinfusion über 120 Min. in 100 ml 0,9 %iger NACL-Lösung	Tag 2 - 7
---------------------	--	-----------

Bei einem Patienten sank der Serum-Calciumspiegel schon nach 5 Infusionen auf 9,6 mg% ab, der erste intravenöse Zyklus wurde deshalb nicht fortgeführt. Nach Beendigung der Infusionstherapie erhielten alle 5 Patienten Cl₂MDP peroral.

Cl ₂ MDP	3200 mg/die, p.o. über max. 7 Wochen
---------------------	---

Während der Infusionstherapie und bis zum 7. Tag der oralen Behandlung wurden täglich der Serum-Calciumspiegel, Blut- und Urinparameter, sowie die Verträglichkeit von Cl₂MDP kontrolliert.

Unter der intravenösen Cl₂MDP-Gabe sank bei allen Patienten zwischen dem 5. und 7. Tag das Serum-Calcium von $16,0 \pm 1,1$ mg% auf $11,1 \pm 0,9$ mg% ab, und stieg dann bis zum 10. Tag wieder auf seinen Ausgangswert an. Die orale Cl₂MDP-Therapie bewirkte nur einen leichten Abfall des Serum-Calciums bis zu maximal 5 Tagen. Das Kreatinin und die Ausscheidung von Calcium und Hydroxyprolin im Urin wurden dabei ebenfalls reduziert.

Die erhöhten Parathormonwerte verbesserten sich unter dieser Chemotherapie mit einer einzigen Ausnahme nicht. Im Verlauf der Therapie normalisierten sich weder der Serum-Calcium- noch der Parathormonspiegel. Besonders fiel auf, daß bei gering fortgeschrittenen Epithelkörperchenkarzinomen das Serum-Calcium im Gegensatz zu ausgedehnten Karzinomen nur gering absank.

3 Patienten erhielten unter Fortsetzung der oralen Therapie einen 2. intravenösen Cl_2MDP -Zyklus.

Davon reagierten 2 Patienten mit einer Serum-Calcium-Reduktion auf 11 mg%. Nach 13 Tagen wurde jedoch wieder der Ausgangswert gemessen (Abb. 4).

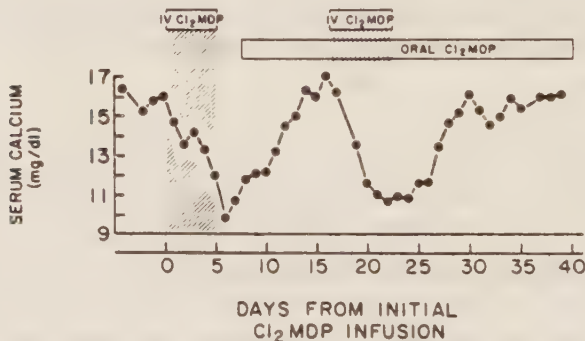


Abb. 4: Serum-Calciumspiegelveränderungen unter intravenöser und oraler Cl_2MDP -Therapie am Beispiel eines Patienten (nach SHANE) (29)

Der dritte Patient reagierte auf die 2. Injektionsserie nicht.

Toxische Nebenwirkungen wurden bei keinem der Patienten beobachtet. Nach oralen Gaben von mehr als 3200 mg Cl_2MDP pro Tag ist mit Diarrhöen zu rechnen. Biochemi-

sche Partialremissionen dauerten bis zu 5 Tagen an. Die Überlebenszeit seit Diagnosestellung wird für alle Patienten generell mit mehreren Jahren angegeben.

ANDERSON (3) therapierte im Jahre 1983 ein Parathyroidea-karzinom mit Adriamycin allein.

Der Patient verstarb im Alter von 46 Jahren an Herzrhythmusstörungen, obwohl die Höchstdosis von 550 mg/m² noch nicht erreicht war. Bei der Autopsie wurde eine schwere Koronarsklerose festgestellt, welche möglicherweise auf eine zu intensive Phosphatsalztherapie zurückzuführen war.

Der Patient überlebte 2 Jahre und 6 Monate seit Diagnosestellung.

Über Dosis, Therapiedauer und Remissionszeiten wird nicht berichtet.

YOUNG (33) setzte 1984 bei einem Epithelkörperchenkarzinom eines 15jährigen Jungen Mithramycin ein. Nachdem ein Parathyroideatumor vermutet worden war, konnte der auf 16 mg% erhöhte Serum-Calciumspiegel mit Diuretika und gleichzeitigen, wiederholten Mithramycingaben innerhalb von 7 Tagen auf seinen Normwert gesenkt werden.

Anschließend wurde das Karzinom radikal operiert und histologisch gesichert. In der Folgezeit blieb der Serum-Calciumspiegel im Normbereich.

Dosis, Dauer und Remissionszeit der Chemotherapie sowie die Überlebenszeit des Patienten werden nicht beschrieben.

GOTTSWINTER (15) wandte 1984 bei einem Parathyroidea-karzinom Mithramycin an.

Die Vorbehandlung des 39jährigen Patienten bestand aus

2 Operationen, von denen nur die erste das Serum-Calcium über einen Zeitraum von 9 Monaten absenkte. Anschließende Therapieversuche mit Calcitonin sowie mit Mithramycin (i.v., intermittierend über 4 Tage) blieben erfolglos.

Angaben zur Dosis und Dauer der Chemotherapie werden nicht gemacht.

Die Überlebenszeit des Patienten seit Diagnosestellung beträgt mehr als 6 Jahre.

CALANDRA (9) beschrieb 1984 die Dacarbazin-Therapie (DTIC) eines Epithelkörperchenkarzinoms.

Es handelte sich um eine 33jährige Patientin mit multiplen Karzinomrezidiven und begleitender Parathormon- und Serum-Calcium-Erhöhung. Sie wurde innerhalb von 26 Monaten fünfmal operiert, bevor man sich für folgende DTIC-Therapie entschloß:

DTIC	4 mg/kg/kG, i.v.,	Tag 1 - 5
------	-------------------	-----------

Innerhalb von 6 Tagen nach Behandlungsbeginn fielen der Serum-Calciumspiegel von 18 mg% auf 11,8 mg% und der Parathormonspiegel von 1.032 pg Eq/ml auf 545 pg Eq/ml ab.

4 Wochen lang wurde klinisch und biochemisch eine Partialremission beobachtet, bevor eine erneute Krankheitsverschlechterung bei dieser Patientin eintrat. Der 2. DTIC-Zyklus bewirkte eine weitere, jedoch kürzer andauernde Partialremission.

4 Wochen nach dem 2. Therapiezyklus und insgesamt 30 Monate nach der Primärbehandlung verstarb die Patientin an einer Sepsis.

Die Autopsie ergab eine ausgedehnte Tumornekrose, welche möglicherweise auf die DTIC-Wirkung zurückzuführen ist.

Von TRIGONIS (32) wurde das Parathyroideakarzinom einer 33jährigen Patientin in den Jahren 1972 - 1975 chirurgisch und medikamentös erfolglos behandelt. Ab September 1975 gab er Mithramycin nach folgendem Schema:

1. Zyklus:

Mithramycin	25 µg/kgKG, i.v.,	Tag 1 - 5
	wöchentlich	

Das stark erhöhte Serum-Calcium fiel prompt ab.

Gleichzeitig traten aber nephro- und hepato-toxische Wirkungen auf. Bereits 3 Tage nach der ersten Mithramycininjektion stieg der Serum-Calciumspiegel derart an, daß er eine Pankreatitis provozierte.

Die Mithramycintherapie wurde trotzdem unter systematischer Reduzierung der Einzeldosis bis zu 12,5 µg/kgKG, i.v. kontinuierlich fortgeführt. Folgendes Therapieschema erwies sich als optimal:

Mithramycin	12,5 µg/kgKG, i.v.	Tag 1 - 5
	in 100 ml 5%iger Dextrose als Kurzinfusion über 6 Std..	
	wöchentlich	

Mit dieser Dosierung konnte bei minimalen Nebenwirkun-

gen in Leber und Niere der Serum-Calciumspiegel zwischen 2,5 und 3,0 mmol/l gehalten werden (Abb. 5).

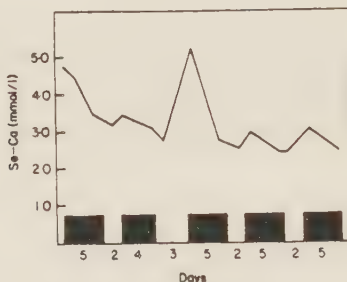


Abb. 5: Verlauf des Serum-Calciumspiegels unter der Mithramycintherapie (70)

Im Juli 1977, 1 Jahr und 9 Monate nach Chemotherapiebeginn, wurden Metastasenrezidive in der Lunge und im Nacken röntgenologisch festgestellt. Eine erneute Operation mit anschließenden Mithramycininjektionen nach obigem Schema brachten wieder Erfolg.

Im Juli 1978 verunglückte die Patientin tödlich mit dem Auto.

Die 1. Partialremission unter Mithramycin dauerte 21 Monate an.

Die Überlebenszeit der Patientin seit Diagnosestellung betrug bis zum Autounfall 6 Jahre.

MANN (20) setzte 1985) bei einem metastasierten Epithelkörperchenkarzinom zuerst Disodium Clodronat (Cl_2MDP), anschließend 3-amino-1-hydroxypropyliden-1-biphosphonat (APD) ein.

Eine 63jährige Patientin war in den Jahren 1979 und 1981

an einem Parathyroideakarzinom und seinem Rezidiv operiert worden. Im August 1983 wurden multiple Lungenmetastasen festgestellt. Der Parathormonspiegel war inzwischen von 4,7 auf 42,0 ng/ml und der Serum-Calciumspiegel auf 4,5 mmol/l angestiegen. Die Hyperkalzämie konnte medikamentös nicht beeinflußt werden. Zur Entfernung einzelner Lungenmetastasen wurde eine Thorakotomie geplant, die mit folgendem Cl_2MDP -Schema vorbereitet wurde:

Cl_2MDP 150 mg/d, i.v.

Tag 1 - 14

Bis zur Operation fiel der Serum-Calciumspiegel auf 3,3 mmol/l, um dann postoperativ wieder auf 3,9 mmol/l anzusteigen. Selbst die Steigerung der Cl_2MDP -Dosis auf 400 mg/d besserte den Serum-Calciumspiegel (3,9 mmol/l) und den Parathormonspiegel (38 ng/ml) nicht. Daraufhin wurde die Chemotherapie auf APD, wie folgt, umgestellt:

APD 15 - 75 mg/d, i.v.

Unter APD sank der Serum-Calciumspiegel von 3,9 auf 3,5 mmol/l innerhalb einer Woche. Das Parathormon fiel von 38 auf 3,8 ng/ml ab. Gleichzeitig besserte sich auch der klinische Zustand der Patientin, so daß die intravenöse Chemotherapie abgesetzt und peroral weiterbehandelt werden konnte.

APD 300 mg/d, p.o.

Kontrolluntersuchungen ergaben keine Anzeichen mehr für Lungenmetastasen.

Im Dezember 1983 entwickelte sich eine progressive Herzinsuffizienz, an der die Patientin am 30. Dez. 1983 verstarb.

Mit APD erzielte man eine Partialremission von 3 Monaten.

Die Überlebenszeit seit Diagnosestellung betrug bei dieser Patientin 3 Jahre und 6 Monate.

2.4.2.2 Polychemotherapie

CHAHINIAN (10, 11) berichtete im Jahre 1981 über die Polychemotherapie eines metastasierten, hormoninaktiven Parathyroideakarzinoms.

Bei einer 69jährigen Patientin wurden im Jahre 1972 und 1976 cervikale Lymphknoten reseziert und histologisch als Parathyroideakarzinome diagnostiziert. Alle biochemischen und hämatologischen Blutwerte waren normal.

Aufgrund multipler, mediastinaler und pleuraler Tumordisseminationen wurde im Juni 1977 folgende Chemotherapie begonnen:

MACC-Schema

Methotrexat	20 - 30 mg/m ² , i.v.
Adriamycin	20 - 30 mg/m ² , i.v.
Cyclophosphamid	200 -300 mg/m ² , i.v.
MethylCCNU	15 mg/m ² , p.o.

Wiederholung	alle 3 Wochen
--------------	---------------

Bereits nach 4 Therapiezyklen bildeten sich die mediastinalen und die pleuralen Metastasen deutlich zurück. Ein vergrößerter, cervikaler Lymphknoten veränderte sich jedoch nicht. Die vorhandene Dyspnoe besserte sich erheblich. Im März 1978 wurde ein normaler Röntgen-Thoraxbefund nachgewiesen (Abb. 6).

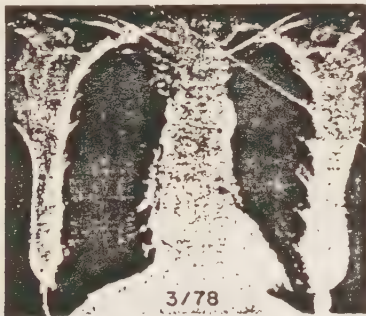


Abb. 6: Röntgen-Thorax-Aufnahmen vor und nach Chemotherapie (11)

Nach 19 Chemotherapiezyklen vergrößerte sich im Juli 1978 der cervikale Lymphknoten und wurde deshalb exziiert. Alle Laborparameter blieben im Normbereich. Das MACC-Schema wurde bis November 1978 insgesamt 24mal wiederholt. Im Dezember 1978 stellte man die Chemotherapie wegen eines erneuten Karzinomrezidivs im Nacken auf Cisplatin um.

Cisplatin	50 mg/m ² , i.v.
-----------	-----------------------------

Cisplatin wurde einmalig, jedoch ohne Therapieerfolg,

angewandt.

Die Fortsetzung jeder weiteren Chemotherapie lehnte die Patientin ab.

Mit dem MACC-Schema wurden 2 Partialremissionen, eine über 13 Monate, die andere über 4 Monate erreicht.

Die Patientin lebte 4 Jahre und 6 Monate nach Diagnosestellung noch.

ANDERSON (3) beschrieb 1983 zwei verschiedene Chemotherapien bei zwei Epithelkörperchenkarzinomen. Nach operativer Vorbehandlung erhielt ein 27jähriger Patient kombiniert Vincristin, Cyclophosphamid und Aktinomycin D, jedoch ohne Erfolg.

Der Patient verstarb 28 Monate nach Primärbehandlung.

Beim Parathyroideakarzinom eines 59jährigen Patienten wurden Adriamycin, Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil gegeben. Bis auf eine vorübergehende Schmerzlinderung war diese Therapie ebenfalls ineffizient.

Aus dem Bericht von ANDERSON gehen weder Dosierung, Dauer und Nebenwirkungen der eingesetzten Chemotherapeutika noch erzielte Remissionszeiten hervor.

BUKOWSKI (7) chemotherapierte 1984 ein metastasiertes Parathyroideakarzinom einer 54jährigen Patientin. Nach zwei Operationen in den Jahren 1975 und 1979, bei welchen histologisch einmal ein Epithelkörperchenadenom, das andere Mal eine Epithelkörperchenhyperplasie festgestellt wurden, entdeckte man 1980 bei einer 3. Operation ein Parathyroideakarzinom, welches bereits Lungenmetastasen gesetzt hatte.

Therapiemaßnahmen mit Prednison, Phosphatsalzen, Diuretika, Calcitonininjektionen (100 U/2 x D, s.c.) oder Calcitonininfusionen (1000 U/24 h), sowie mit intermit-

tierenden Peritonealdialysen konnten den auf 18,6 - 20,0 mg% erhöhten Serum-Calciumspiegel nicht senken. Als ultima ratio wurde 1981 folgende Polychemotherapie eingeleitet:

5-Fluorouracil	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 4 als Infusion über 24 Std.
Cyclophosphamid	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Dacarbazin	200 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 4

| Wiederholung | alle 28 Tage | |

Begleitend wurden Prednison 20 mg/d und Furosemid 40 mg/ 2 x d gegeben. Die oben beschriebene Calcitoninbehandlung und die intermittierenden Peritonealdialysen wurden weitergeführt. 6 Wochen nach Chemotherapiebeginn setzte man sie ab.

Nach 5 Therapiezyklen konnten keine Lungenmetastasen mehr im Röntgenbild nachgewiesen werden. Ebenso normalisierte sich während dieser Zeit der Serum-Calciumspiegel (8,6 mg%). Das Parathormon blieb leicht erhöht (Abb. 7)

Nach 12 Therapiezyklen, 15 Monate nach Chemotherapiebeginn, wurde ein erneutes Rezidiv im Nacken registriert, welches man sofort operativ entfernte. Serum-Calcium waren wieder auf 11,4 mg% und das Parathormon auf 2700 pg/dl angestiegen. In der Lunge konnten röntgenologisch keine erneuten Metastasen nachgewiesen werden. Unerwünschte Wirkungen äußerten sich in einer leichten Mukositis, Diarrhöe, Übelkeit und Erbrechen. Eine Myelosuppression wurde nicht beobachtet.

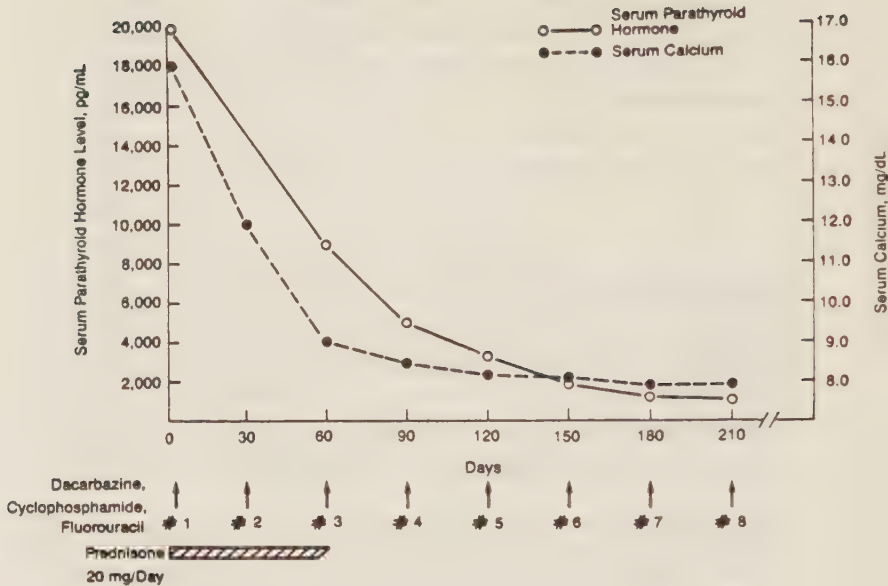


Abb. 7 zeigt den deutlichen Abfall von Serum-Calcium und Parathormon unter dieser Chemotherapie (nach BUKOWSKI, 1984)

Mit dieser Chemotherapie erreichte man eine objektive Vollremission der Lungenmetastasen und eine biochemische Teilremission über 13 Monate. Die Überlebenszeit des Patienten seit Diagnosestellung beträgt mehr als 7 Jahre.

2.4.3 Diskussion

Parathyroideakarzinome sind seltene, endokrine Tumoren, deren Diagnosestellung häufig mit Schwierigkeiten ver-

bunden ist (21, 32). Ihre Malignitätskriterien sind umstritten (5). Die Histologie ist wegen der Ähnlichkeit mit anderen Tumoren oft nicht eindeutig (5, 15). Klinische Symptome sind in vielen Fällen untypisch bzw. nicht vorhanden (14, 21, 32). Wegweisend für Diagnose und Therapieverlauf kann die Höhe des Serum-Calcium- und Parathormonspiegels sein (15, 27, 32). Trotz der geringen Heilungschancen beträgt bei diesen Karzinomen die 5-Jahres-Überlebenszeit 50 %, die 10-Jahres-Überlebenszeit 13 % (1, 21).

Die Analyse aller beschriebenen Karzinomfälle zeigt, daß nur die Radikaloperation beim Ersteingriff kurativ sein kann. Exzisionen von Karzinomrezidiven und Metastasen stellen Palliativmaßnahmen dar; nur in Einzelfällen wurde bei Zweitoperationen eine Heilung beobachtet. In erster Linie dienen die Folgeoperationen der Behandlung des Hyperkalzämiesyndroms (3, 15, 21, 32).

Andere Therapiemaßnahmen sollen nach vorherrschender Meinung nur nach erfolgloser, chirurgischer Intervention erfolgen (9, 15). In Frage kommen Strahlentherapie, Chemotherapeutika und andere Medikamente. Da es sich bei den Parathyroideakarzinomen um sehr langsam wachsende Tumoren handelt, blieb die Strahlentherapie ohne Erfolg (9, 15).

Diuretika, Steroide und Thyreocalcitonin, allein oder in Kombination, Phosphatsalze, Testosteron und Östrogene wurden zur Behandlung des Hyperkalzämiesyndroms bei Epithelkörperchenkarzinomen eingesetzt. Die Medikamente waren entweder mit hohen Nebenwirkungen verbunden, oder sie waren, wenn überhaupt, nur kurze Zeit wirksam (1, 4, 6, 8, 15, 29, 30, 32).

Als ultima ratio wurde in Einzelfällen zusätzlich zytostatisch therapiert (4, 6, 11, 17, 18, 20, 23, 32).

Monotherapien mit Nitrogen-mustard, Adriamycin, Cisplatin und Methylthiouracil sowie Polychemotherapien mit Vincristin, Cyclophosphamid und Aktinomycin D oder Adriamycin, Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil waren bei den Parathyroideakarzinomen unwirksam (3, 9, 10, 11, 12).

Mit folgenden Therapieschemata wurden Partial- bzw. Vollremissionen unterschiedlicher Dauer beobachtet:

- Mithramycin (24, 30, 32, 33)
- Diphosphonat (Cl_2MDP und APD) (17, 20, 31)
- Dacarbazin (9)
- Methotrexat, Adriamycin, Cyclophosphamid und MethylCCNU (10, 11)
- 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Dacarbazin (7)

Mithramycin allein wurde am häufigsten eingesetzt (24, 30, 32, 33). Dabei schwankte die Dosis zwischen 12,5 - 50 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$, i.v. pro Tag. Die Gesamtdosis der wöchentlichen Mithramycinzyklen variierte zwischen 50 - 75 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$, i.v. (24, 30, 32, 33).

Therapieabbrüche waren, abhängig von der Einzeldosis, wegen schwerer nephro- und hepatotoxischer Wirkungen notwendig (4, 13, 14, 23, 29). Für jeden Einzelfall soll deswegen die niedrigste, noch wirksame Dosis ermittelt werden. Folgendes Mithramycinschema hat sich für die Langzeittherapie mit minimalen Nebenwirkungen bewährt:

Mithramycin	12,5 g/kgKG, i.v.	Tag 1 - 5
	in 1000 ml 5%iger Dextrose als Kurzinfusion über 6 Std.	

Pause	Tag 6 + 7
-------	-----------

In allen Fällen fiel der Serum-Calciumspiegel innerhalb von 12 - 36 Stunden ab. Die Wirkung hielt zwischen 5 - 7 Tagen an (25, 26, 32). Keinen Einfluß hatte Mithramycin auf das Parathormon und das Epithelkörperchenkarzinom selbst (26, 30, 32).

Die Therapiedauer betrug bis zu 21 Monaten (32).

Bei Parathyroideakarzinomen erwiesen sich in neuerer Zeit auch Diphosphonate als wirksam (17, 20, 29). Man gab 5,0 mg/kgKG bzw. 150 mg pro Tag Disodium-Clodronat (Cl_2MDP) intravenös. Oral schwankte die Dosis von 300 mg bis zu 3200 mg täglich.

Der Serum-Calciumspiegel sowie die Calcium- und Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin fielen unter der intravenösen Gabe von Cl_2MDP ab. Der Parathormonspiegel veränderte sich unter dieser Therapie nicht (20, 28, 29). Peroral konnte der Serum-Calciumspiegel nicht beeinflußt werden. Ursächlich dafür könnte eine ungenügende gastro-intestinale Resorption sein (17, 19, 20).

Schwere, toxische Nebenwirkungen wurden unter dieser Chemotherapie nicht beobachtet. Orale Cl_2MDP -Dosen über 3200 mg pro Tag können Diarrhöen provozieren.

Biochemische Partialremissionen unter der intravenösen Therapie dauerten bis zu 5 Tagen.

Erfahrungen mit 3-amino-1-hydroxypropyliden-1-biphosphonat (APD) liegen nur bei einem einzigen Parathyroideakarzinom vor (20).

Die intravenöse Dosis lag hier zwischen 15 - 75 mg/d, die orale bei 300 mg/d.

Serum-Calcium- und Parathormonspiegel fielen deutlich ab und Lungenmetastasen verschwanden unter dieser Therapie.

Unerwünschte Wirkungen werden nicht beschrieben.

Die Remissionszeit betrug 3 Monate.

Ein möglicher zytotoxischer Effekt von APD auf das Parathyroideakarzinom wird diskutiert, ist jedoch noch nicht gesichert.

APD scheint in der Behandlung von Epithelkörperchenkarzinomen ebenso wirksam zu sein wie das Cl_2MDP (17, 20).

Dacarbazin (DTIC) wurde ebenfalls nur in einem Einzelfall erfolgreich angewandt (9).

Die Dosis betrug 4 mg/kgKG/d, i.v., 5 Tage lang.

Unter dieser Behandlung fielen sowohl der Serum-Calcium- als auch der Parathormonspiegel ab.

Bei 2 Therapiezyklen konnten 2 Teilremissionen bis zu 4 Wochen beobachtet werden.

In diesem Fall wurde bei der Autopsie eine ausgedehnte Tumornekrose festgestellt. Möglicherweise ist sie auf die Chemotherapie mit DTIC zurückzuführen.

Eine Teilremission über 18 Monate konnte mit dem MACC-Schema, welches ursprünglich für die Behandlung von Lungenmetastasen entwickelt wurde, erzielt werden. Unter dieser Therapie bildeten sich alle mediastinal und pleural gelegenen Metastasen zurück. Schwere toxische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (10, 11).

Ein weiteres Parathyroideakarzinom behandelte man mit der Kombination 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Dacarbazin erfolgreich (7).

Die objektive Vollremission der Lungenmetastasen und die biochemische Partialremission hielten 13 Monate an.

Auch unter dieser Polychemotherapie wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, weil nur solche Zytostatika zum Einsatz kamen, von denen keine nephrotoxischen Wirkungen zu erwarten waren.

Da die zytostatische Therapie nur in Einzelfällen zur Behandlung des Parathyroideakarzinoms angewandt wurde, kann eine eindeutige Empfehlung nicht gegeben werden.

Im Kombination mit chirurgischen Maßnahmen kommen zur Monotherapie Mithramycin in niedriger Dosierung, DTIC, Cl_2MDP oder ADP in Frage. Für die Polychemotherapie eignen sich das MACC-Schema und die Kombination 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Dacarbazin.

2.5 CHEMOTHERAPIE MALIGNER TUMOREN DES ENDOKRINEN PANKREAS

2.5.1 Maligne Tumoren des endokrinen Pankreas

Die jährliche Inzidenz dieser Tumoren liegt bei 1 Fall pro 100.000 Einwohner.

Männer wie Frauen können in jeder Altersstufe erkranken (5).

Einziges überzeugendes Malignitätskriterium für alle diese Karzinome ist ihre Metastasierung, wobei in 90 % die regionalen Lymphknoten und die Leber betroffen sind.

Einen Überblick über Einteilung, Häufigkeit, Malignitätsrate, Lokalisation und Hormonproduktion der malignen Tumoren des endokrinen Pankreas gibt Tab. 12 (5).

Für Screening und Verlaufskontrollen sind bei diesen Karzinomen über die übliche Laborroutine hinaus, entsprechend der klinischen Symptomatik des Patienten, Hormonbestimmungen im Plasma und/oder Urin und Funktionstests durchzuführen (5):

Tab. 12: Endokrine Pankreastumoren

Zelle	produziertes Peptid	Tumor	Häufigkeit (%)	Malignität (%)
Alpha	Glucagon	Glucagonom	1	n.a.
Beta	Insulin	Insulinom	70-75	10
Delta	Somatostatin	Somatostatinom	1	n.a.
D	Gastrin	Gastrinom	20-25	60-90
D ₁	vasoaktives, intestinales Polypeptid	Vipom	3- 4	40
PP	pankreatisches Polypeptid	Vipom	3	n.a.
PP	pankreatisches Polypeptid	PP-om	1	n.a.
EC	Serotonin, 5-HT	Carcinoid	1	ca. 10
A + D	ACTH	ACTH-om	n.a.	n.a.
	PTH-ähnliches Polypeptid	Parathyroideom	n.a.	n.a.

n.a.: nicht angegeben

Polypeptide im Plasma

- ACTH
- Cortisol
- Dehydroepiandrosteronsulfat
- Gastrin
- Glukagon
- immunreaktives Insulin
- Proinsulin
- pankreatisches Polypeptid
- Serotonin
- Somatostatin
- vasoaktives Polypeptid

Polypeptide im
24-h-Urin

- freies Cortisol
- 17-Hydroxysteroidoide
- 17-Ketosteroidoide
- 5-Hydroxyindol-essigsäure
- 5-Hydroxytryptamin

Funktionstests

Insulinom

- Hungerversuch

Gastrinom, Somatostatinom

- Sekretin-Biosorbintest
- Calciuminfusionstest

Tumormarker

- alpha- und beta-HCG
(humanes Choriongonadotropin)

- neuronspezifische Enolase (NSE)
- pankreatisches Polypeptid (PP)

Zur Lokalisationssuche sind Röntgen, Sonographie und Computertomographie nur in wenigen Fällen geeignet. Da es sich hier meist um sehr kleine Tumoren handelt, sind spezielle Verfahren anzuwenden, wie

- perkutane, transhepatische Venenkatheterisierung mit Hormonbestimmung,
- intraoperative, selektive, venöse Blutentnahme mit Hormonschnellessay,
- intraoperative Sonographie (5).

Insulinome, die häufigsten Tumoren des endokrinen Pankreas, sind nur in 10 % der Fälle maligne. Bevorzugt erkranken Personen zwischen dem 35. - 65. Lebensjahr. Frauen überwiegen mit 55 % geringfügig.

In circa 80 - 90 % liegen hier bei Diagnosestellung schon Metastasen vor. Da maligne Insulinome langsam wachsen, ist jedoch mit einer relativ langen Überlebenszeit zu rechnen. Im Mittel beträgt sie nach Symptombe-

ginn 7 Jahre, nach Erstoperation 4 Jahre und in Ausnahmefällen sogar 15 Jahre.

Häufig ist die Todesursache nicht auf den Tumor selbst, sondern auf seine Symptome zurückzuführen. Die Prognose kann deshalb entscheidend durch therapeutische Maßnahmen mitbeeinflusst werden (5, 11).

Gastrinome, die zweithäufigsten Tumoren des endokrinen Pankreas, sind in 60 - 90 % maligne.

Überwiegend treten sie bei Männern (60 %) im Alter von 30 - 50 Jahren.

Solitäre Tumoren findet man bevorzugt im Kopf- und Schwanzbereich des Pankreas, multiple, ohne Lokalisationspräferenz, intra- und extrapankreatisch.

Ultrastrukturell sind nur 10 - 20 % der Gastrinome aus typischen G-Zellen aufgebaut. Das restliche Tumorgewebe kann aus A-, B- oder PP-Zellen aufgebaut und damit multihormonell sein, was sich klinisch nur selten auswirkt.

Die meisten malignen Gastrinome sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert. Da auch diese Tumoren ausgesprochen langsam wachsen, können diese Patienten, trotz zahlreicher Sekundärsymptome, noch Jahre überleben (5, 27, 59).

Tumoren mit ektopter ACTH-Produktion (Synonyma: ACTHom, Corticotropinom) lokalisieren sich etwa zu 10 % im Pankreas, zu 50 % in der Lunge, zu 10 % im Thymus und zu 5 % in den Bronchen.

Die in nahezu allen Fällen malignen Tumoren kommen gehäuft zwischen dem 30. - 50. Lebensjahr vor.

Neben ACTH produzieren sie mindestens ein natives Pankreashormon (z.B. Insulin, Glukagon, PP) oder Gastrin. Darüber hinaus sind häufig Lipoproteine, Melanotropin, Serotonin oder auch humanes Choriongonadotropin im Plasma erhöht.

Die Trias Hyperpigmentation, Myopathie und hypokaliämische Alkalose unterscheidet das ektope vom echten Cushing-Syndrom. Stammfettsucht, Striae und Osteoporose fehlen hier.

Über periodische ACTH-Sekretionen mit Zyklen von 8 - 18 Tagen wurde ebenfalls berichtet. Dies ist bei Screening und Verlaufskontrollen zu beachten.

Die Prognose hängt hauptsächlich von Tumorlokalisation und Therapie ab (5, 74).

An den seltenen Vipomen, welche in 40 - 50 % maligne sind, erkranken Frauen in zwei Drittel aller Fälle.

VIP-produzierende Tumoren setzen sich aus D₁-Zellen, Tumoren ohne VIP-Produktion, jedoch mit Verner-Morrison-

Syndrom, überwiegend aus PP-Zellen zusammen. Letzere weisen nur erhöhte PP-, nicht aber erhöhte VIP-Konzentrationen auf. Vereinzelt sind auch erhöhte Prostaglandinspiegel nachzuweisen.

Die Feststellung einer wässrigen Diarrhöe, einer Hypokaliämie und einer Magensafthyposekretion, eventuell begleitet von einer Hyperkalzämie oder Hyperglykämie, kann zur Verdachtsdiagnose Vipom führen.

Die Prognose dieser Patienten hängt nicht vom Tumorstadium, sondern von der frühzeitigen Behandlung der Symptome ab. Unbehandelt führt der enorme Wasser- und Elektrolytverlust innerhalb von Monaten zur Nierensuffizienz und damit zum Tod. Behandelt konnten Überlebenszeiten von mehreren Jahren erzielt werden (4, 5, 74).

Glukagonome repräsentieren etwa 1 % der Tumoren des endokrinen Pankreas. Sie manifestieren sich vorwiegend zwischen dem 40. - 70. Lebensjahr, überwiegend bei Frauen in der Postmenopause. Bis zu 60 % der Glukagonome sind maligne. Ihre Metastasen befinden sich bevorzugt in der Leber, seltener in den peripankreatischen Lymphknoten, ganz selten im Skelett.

Die Prognose dieser langsam wachsenden Tumoren hängt weitgehend von ihrem Tumorstadium ab. Ist das Karzinom lokal begrenzt, kann eine Operation kurativ sein. Liegen bereits Metastasen vor, so können langanhaltende Therapieerfolge mit der Chemotherapie erreicht werden (4, 5, 12, 24, 32).

Carcinoide treten jährlich bei 1 - 2 Männern bzw. Frauen pro 100.000 auf. Unter allen Neoplasien kommen sie damit in 0,05 - 0,2 % vor. Im endokrinen Pankreas sind 0,2 - 1,1 % von ihnen lokalisiert. Ihre Inzidenz schwankt, da sich nur ein Teil von ihnen klinisch bemerkbar macht, während der andere Teil asymptomatisch bleibt und nur zufällig entdeckt wird.

Die Malignitätsrate der Carcinoide hängt von ihrer Lokalisation ab. Im endokrinen Pankreas sind circa 10 % der Fälle bösartig.

Carcinoide treten in allen Altersklassen auf. Außerhalb des Appendix kulminieren sie jenseits des 50. Lebensjahres, im Appendix um das 30. Lebensjahr.

Vorwiegend wird von ihnen Serotonin, 5-Hydroxytryptophan, Kallikrein, Histamin und ACTH sezerniert. Unabhängig von der Tumormasse und der Progredienz der Erkrankung kann das Carcinoidsyndrom für die Patienten belastender sein als der Tumor selbst.

Die Prognose hängt auch hier entscheidend vom Tumorstadium und seiner Lokalisation ab. Bei begrenzter Tumorausdehnung kann ein chirurgischer Eingriff kurativ, bei Metastasierung, vorwiegend in regionale Lymphknoten, Leber und Skelett, lebensverlängernd sein. Typische Symptome lassen sich gut durch Medikamente beeinflussen.

Zytostatika kommen wegen ihrer geringen Ansprechrate (33 %) und ihren kurzen Remissionszeiten nur als ultima ratio zum Einsatz (15, 13, 14).

Somatostatinome, in der Mehrzahl maligne Tumoren der D-Zellen, sind extrem selten. Bis 1983 wurden in der Weltliteratur erst 15 Fälle erwähnt. Sie werden häufig als "silent nonfunctioning" beschrieben, da ihr klinisches Bild nur aus unspezifischen und alltäglichen Symptomen besteht.

Über Alters- und Geschlechtsverteilung sowie über die Prognose kann wegen des kleinen Patientengutes keine verbindliche Aussage gemacht werden (2, 4, 5, 15, 35).

PPome gehören ebenfalls zu den äußerst seltenen Pankreastumoren. Reine PPome konnten bis jetzt nur in Einzelfällen beschrieben werden.

Bemerkenswert ist jedoch, daß über 50 % aller endokrinen Pankreastumoren PP sezernieren. Zu beobachten sind erhöhte PP-Werte bei intra- und extrapankreatischen Vipomen (80 % bzw. 50 %), Glukagonomen (67 %), Insulinomen (39 %), ACTHomen (33 %) Gastrinomen (17 %). Erhöhte PP-Basalkonzentrationen im Plasma sind auch bei der multiplen endokrinen Adenomatose Typ I (MEA I), bei Niereninsuffizienz und bei entgleisitem Diabetes mellitus vorzufinden.

Auch hier kann wegen der geringen Patientenzahl keine Aussage über Alters-, Geschlechtsverteilung und Prognose erfolgen (19, 20).

Selbst die ektopische Produktion eines Polypeptids mit der gleichen Aktivität wie der des Parathyroideahormons (PTH) kann durch Pankreastumoren, den Parathyroinomen, hervorgerufen werden.

Die klinischen Befunde von Hypercalcämie, Hypophosphatämie und Hypercalciurie bei Patienten mit negativem Skelettbefund sind entweder auf Parathyroinome oder auf einen primären Hyperparathyroidismus zurückzuführen.

Besonders problematisch ist hierbei die molekulare Heterogenität des sezernierten, Parathormon-ähnlichen Polypeptids, welches durch die üblichen PTH-Standard-radioimmunoassays nicht erfaßt wird.

Damit fallen die PTH-Spiegel oft niedriger aus, als sie

in Wirklichkeit sind.

Die mit diesen Tumoren einhergehende Hypercalcämie ist differentialdiagnostisch von Karzinomen mit Knochenmetastasen, Osteoklasten stimulierenden Faktoren bzw. Prostaglandinprovokationen zu unterscheiden.

Auch hier können wegen der Rarität des Parathyroidinoms keine weiteren Angaben zu Alters- und Geschlechtsverteilung sowie zu seiner Prognose gemacht werden (5, 74).

Für alle malignen, endokrinen Pankreastumoren ist erst im Zustand der Inoperabilität die Chemotherapie indiziert:

-
- bei nicht ausreichender oder fehlender Wirkung der antihormonellen Therapie,
 - bei rascher Progredienz des Primärtumors bzw. seiner Metastasen und seiner Symptomatik.
-

2.5.2 Chemotherapie maligner Tumoren des endokrinen Pankreas

2.5.2.1 Chemotherapie des malignen PP-oms

Bis jetzt wurde die Chemotherapie eines malignen PP-oms nur ein einziges Mal beschrieben (19).

FRIESEN gab wegen Lebermetastasen noch während der Operation Streptozotocin einmal intraarteriell. Nachfolgend verabreichte er dieses Chemotherapeutikum über 4 Monate einmal wöchentlich, danach einmal pro Monat (Tab. 13). Nach 10monatiger Therapie war eine Vollremission erzielt, die sich auch durch eine "second-look"-Operation, 18 Monate nach Behandlungsbeginn, bestätigen ließ.

Zur Therapiekontrolle hat sich hier die Bestimmung des

humanen pankreatischen Polypeptids (hPP) bewährt. Der hPP-Plasmaspiegel sank mit dem Verschwinden der Lebermetastasen und der Tumormasse konstant bis in seinen Normbereich ab.

2.5.2.2 Chemotherapie maligner Parathyroideome

DE WYS veröffentlichte die Chemotherapie bei einem der sehr seltenen Parathyroideome (16).

Er wählte Streptozotocin deshalb zur Behandlung aus, weil es schon bei anderen Pankreastumoren, welche keine Beta-Zellen enthielten, wirksam war.

Tab. 14 gibt das Behandlungsschema des bereits in die Leber metastasierten Parathyroideoms wieder.

Der Serum-Calciumspiegel stieg jeweils nach den ersten drei Streptozotocininjektionen vorübergehend an. Nach dem 4. Zyklus nahm die Tumormasse ab; dabei fiel der Serum-Calciumspiegel derart ab, daß der Patient hypocalcämisch wurde. In der Folgezeit stabilisierte sich das Serumcalcium jedoch wieder im unteren Normbereich. Nach 3monatiger Therapie blieb die erzielte Teilremission 14 Monate lang stabil.

2.5.2.3 Chemotherapie maligner Somatostatinome

Bisher sind 4 metastasierte, postoperativ chemotherapierte Somatostatinome bekannt (2, 15, 35, 57).

Tab. 15 gibt die Behandlungsschemata wieder. Primär kam Streptozotocin allein oder in Kombination mit 5-Fluorouracil + Adriamycin zum Einsatz. Mit Abnahme der Metastasen und der Tumormasse beobachteten alle Autoren eine stetige Reduktion der Somatostatinkonzentrationen im Plasma.

Tab. 13: Chemotherapie des malignen PP-oms

AUTOR	JAH	PAT.- ZAHL	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMIS- SION	REM.- DAUER	LIT.
FRIESEN	1981	1	STZ 500 mg, i.a., Tag 1-5; STZ 1000 mg, i.v., 1 x wchtl.; STZ 500 mg, i.v., Tag 1-5, alle 4-6 Wochen	1 12	1 CR	14	(19)

Tab. 14: Chemotherapie des malignen Parathyroideoms

AUTOR	JAH	PAT.- ZAHL	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMIS- SION	REM.- DAUER	LIT.
DE WYS	1973	1	STZ 500 mg/m ² , i.v., 1 x wchtl. mit Dosis- steigerung auf 1000 mg/m ² /Woche	11	1 PR	14	(16)

Tab. 15: Chemotherapie der malignen Somatostatinome

AUTOR	JAH	PAT.- ZAHL	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMIS- SION	REM.- DAUER	LIT.
DE NUTTE	1978	1	STZ, Dosis ?	?	biochem.	?	(15)
KREJS	1979	1	STZ, Dosis ? ADM, Dosis ? 5-FU, Dosis ?	?	1 PR	?	(35)
PIPE- LEERS	1979	1	STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen	5	1 PR	> 8	(57)
AXELROD	1981	1	STZ 1500 mg/m ² , i.v., 1 wchtl., plus 5-FU 600 mg/m ² , i.v., 1 wchtl.; danach: DTIC 200 mg/m ² , i.v., Tag 1-4, alle 4 Wochen; danach: ADM, Dosis ?, insgesamt 246 mg/m ² , i.v., in 4 Monaten	6 6 2	1 Pr - -	2 - -	(2)

AXELROD stellte während der Chemotherapie einen vorübergehenden Somatostatinanstieg fest, der seiner Ansicht nach auf eine Tumorlyse zurückzuführen war. Die erzielten Remissionen hielten, soweit angegeben, nur kurze Zeit an. Erneute Tumorprogressionen konnten mit einer Zweittherapie (DTIC oder Adriamycin) nicht verhindert werden.

2.5.2.4 Chemotherapie maligner Vipome

Ebenso selten wurden inoperable bzw. metastasierte Vipome chemotherapiert (21, 29, 39, 54, 55, 67).

Mit Ausnahme einer einzigen Polychemotherapie (STZ + 5-FU) kam postoperativ Streptozotocin allein zum Einsatz (Tab. 16).

Fast alle Vipome sprachen auf diese Therapie an.

Voll- und Teilremissionen hielten 8 - 12 Monate, symptomatische und biochemische Besserungen 7 - 36 Monate an.

Alle Autoren stellten die enge Korrelation zwischen VIP-Plasmakonzentrationen und Remissionen fest. Beachtenswert ist, daß SIEGEL (67) mit seiner Polychemotherapie biochemische Teilremissionen selbst ohne chirurgische Vorbehandlung erzielte.

2.5.2.5 Chemotherapie maligner Insulinome

Die chemotherapeutische Behandlung hormonproduzierender Insulinome ist in vielen Einzelfällen beschrieben worden (52, 64, 65). Dabei kam fast ausschließlich Streptozotocin intraarteriell oder intravenös zum Einsatz. Wegen der Seltenheit dieser Karzinome und wegen der Präferenz anderer Therapiemöglichkeiten haben nur wenige Autoren über die Chemotherapie mehrerer Insulinome berichtet (6, 11, 65).

Tab. 16: Chemotherapie maligner Vipome

AUTOR	JAHR	PAT.- ZAHL	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMIS- SION	REM.- DAUER
M O N O T H E R A P I E						
KAHN	1975	2	STZ 1,5 g/m ² , i.v. oder i.a., alle 5-7 Tage;	5-8	1 CR	12 (29)
GAGEL	1976	1	STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen	15	1 CR	> 12 (21)
ÖBERG	1979	1	STZ 2 g/m ² , i.v., 1 x wchtl.;	3	biochem. CR	7 (55)
ÖBERG	1981	2	STZ 2 g/m ² , i.v., unterschiedliche Zeitintervalle	9-10	2 biochem. CR	12 (54)
LONG	1981	8	STZ Dosis ?	?	7 x biochem. 12- + symptomat. 36 PR	(39)
P O L Y C H E M O T H E R A P I E						
SIEGEL	1975	1	STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen, plus 5-FU 480 mg, i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen	2	biochem.	> 8 (67)

Streptozotocin wurde entweder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen oder einmal wöchentlich angewandt (Tab. 17). Größte Erfahrungen sammelte BRODER mit Streptozotocin bei 29 Insulinomen. Mit Streptozotocin erzielte er 5 Voll- und 9 Teilremissionen sowie bei über 60 % aller Patienten objektive, biochemische Remissionen, d.h. das Absenken der Insulinplasmakonzentration, 2 - 3 Wochen nach Behandlungsbeginn. Responder erreichten Remissionendauern bis zu 64 Monaten. Die Überlebenszeit bei Respondern betrug durchschnittlich 25 Monate, bei Nonrespondern nur 10 Monate.

DANFORTH (12) berichtet 1984 über ähnliche Ergebnisse mit Streptozotocin bei 9 malignen Insulinomen.

Adriamycin führte in einigen Fällen ebenfalls zur signifikanten Abnahme des Insulinspiegels sowie zu Remissionen bis zu 2 Monaten.

Dosislimitierend waren bei dieser Therapie die kardiale Toxizität und die reversible Myelosuppression (5).

Mithramycin (1 mg/m², i.v.) senkte nach erfolgloser Vorbehandlung mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Tubercidin und DTIC den Plasmainsulinspiegel bis zur Norm (5).

L-Asparaginase übte keinerlei Einfluß auf die Tumormasse auf. Wegen seiner hohen Toxizität auf Leber und Pankreas war diese Substanz nur kurzfristig einsetzbar (5).

Tubercidin bewirkte bei einigen Insulinomen eine Tumorreduktion. Jedoch rief es schwere Nebenwirkungen, insbesondere auf Venen und an den Einstichstellen, hervor (5).

Tab. 17: Chemotherapie der Insulinome

AUTOR	JAHR	PAT.- ZAHL	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMIS- SION	REM.- DAUER	LIT
SCHEIN	1973	4	STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5; unterschiedliche Intervalle;	1	CR	12	(65)
BRODER	1973	29	STZ 1-2 g/m ² , i.v., wöchentl. oder STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen;	5	CR	4-64	(6)
DANFORTH	1984	9	STZ unterschiedl. Dosen, i.v., Tag 1-5;	3	PR	12-24	(11)

2.5.2.6 Chemotherapie maligner Gastrinome

Maligne Gastrinome wurden mono- wie auch polychemotherapeutisch behandelt (Tab. 18).

Monotherapeutisch kam, wie auch bei anderen Inselzellkarzinomen, Streptozotocin intravenös, selten intraarteriell, zum Einsatz. Damit wurden in knapp der Hälfte aller Fälle Remissionen von 8 - 30 Monaten Dauer erzielt. Sie waren damit deutlich länger als bei anderen Pankreastumoren.

Polychemotherapeutisch kombinierte man Streptozotocin mit 5-Fluorouracil + Adriamycin + Tubercidin.

Mit STZ und 5-FU erzielte man schon nach 4 Therapiezyklen eine objektive Remission von 24-monatiger Dauer (62). STZ, ADM und 5-FU führten erst nach 12 Zyklen zu einer über zehn Monate anhaltenden Remission (28).

MOERTEL (47) folgerte aus dem Vergleich der Kombination STZ + 5-FU mit der STZ-Monotherapie, daß die Polychemotherapie in bezug auf die Remissionsrate deutlich überlegen ist. Die Remissionszeiten waren jedoch in beiden Gruppen gleich lang. Die hämatologische Toxizität war unter der Polychemotherapie etwas größer.

Bei erfolgreicher Behandlung sank in beiden Therapiegruppen der Gastrinspiegel bis zu seinem Normwert ab.

Tab. 18: Chemotherapie maligner Gastrinome

AUTOR	JAHR	PAT.- ZAHL	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMIS- SION (CR/PR)	REM.- DAUER	LIT.
M O N O T H E R A P I E							
MURRAY	1968	1	STZ, Dosis? (insgesamt 8,5 g in 6 Wochen	?	+	8	(52)
PASSARO	1971	1	STZ 500 mg/m ² , i.v., alle 6 Std.	?	-	-	(56)
SADOFF	1975	1	STZ 2-4 g, i.v., alle 2-3 Wochen, Gesamtdosis: 66 g;	> 17	+	36	(63)
LAMERS	1975	2	STZ 2 g, i.v., wchtl.	9	-	-	(36)
MONTGOMERY	1975	2	STZ 2 g, i.v., wchtl.	4	-	-	(51)
STADIL	1976	2	STZ 4 g, i.v., alle 6-12 Wochen, Gesamtdosis 10 g und 32 g	2-8	2x	30, 12	(69)
HAYES	1976	1	STZ 0,8 g, i.v., wchtl., STZ 1,6 g, i.v., wchtl., STZ 4 g, i.a., alle 14 Tage;	2 2 ?	+	36	(22)
HUARD	1981	5	STZ 2-3 g, i.v., wchtl.; + 1 g, i.a., bei einem Pat.;	?	2x	à 12	(27)
P O L Y C H E M O T H E R A P I E							
RUFFNER	1976	1	STZ 0,8 g, i.v., + 5-FU 0,5 g, i.v., Tag 1-5, alle 3 Monate	4	+	24	(62)
ZOLLINGER	1976	5	STZ 12,5 mg/kg, i.v., + 5-FU 12,5 mg/kg, i.v., + TBC 1,5 mg/kg, i.v.;	?	?	?	(75)
JENSEN	1983	1	STZ 1,5 g/m ² , i.v., + ADM 40 mg/m ² , i.v., + 5-FU 600 mg/m ² , i.v. Tag 1; Tag 8 nur STZ und 5-FU; alle 28 Tage;	12	+	10	(28)
P O L Y C H E M O T H E R A P I E versus M O N O T H E R A P I E							
MOERTEL	1980	5	STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen;	?	1x	17	(47)
		3	STZ 500 mg/m ² , i.v., + 5-FU 400 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen	?	2x	17	

2.5.2.7 Chemotherapie maligner Glukagonome

Es liegen nur Berichte über einzelne, chemotherapeutisch behandelte, bereits metastasierte, inoperable Glukagonome vor (Tab. 19).

Wegen seiner Effektivität bei anderen Pankreaskarzinomen wurde auch hier Streptozotocin primär angewandt, meist jedoch ohne objektiven Erfolg: einmal konnte eine Krankheitsstabilisierung, zweimal eine biochemische und symptomatische Besserung registriert werden.

DTIC als Zweittherapie konnte, nach erfolglosen chemotherapeutischen Vorbehandlungen, noch Teilremissionen bewirken. Die Zyklenzahl schwankte zwischen 4 und 30; Remissionen hielten bis zu mehr als 24 Monaten an. Selbst als Drittherapie, nach vorausgegangener Krankheitsstabilisierung über 11 Monate unter Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison, wurde DTIC noch über 30 Zyklen lang vertragen und führte dabei zur Teilremission (71).

Die kombinierte Streptozotocin-/5-Fluorouracil-Therapie war ebenfalls in einem Einzelfall über 17 Zyklen gut verträglich. Die erreichte Teilremission hielt über mehr als 10 Monate an (34).

Als nützliche Therapiekontrolle erwies sich in allen Fällen der Glukagonspiegel im Plasma.

AUTOR	JAHR	PAT.- ZAHL	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMISSIONEN	REM.- DAUER	LIT.
DANFORTH	1976	1	STZ 1,5 g/m ² , i.v., wchtl.;	6	biochem. + symptom. CR	3	(12)
VALVERDE	1976	1	STZ 1,35 g, i.v., unterschiedliche Intervalle über 4 Monate; dann: DTIC 375 mg, i.v., Tag 1-5, alle 4 Wochen;	9	-	-	(73)
KESSINGER	1977	1	STZ 1,35 g, i.v., 4x wchtl., jeden 2. Monat dann: DTIC 250 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 4 Wch.; dann: DTIC 250 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 8 Wochen;	> 4	+	> 4	
			STZ oder 5-FU oder DTIC	8	NC	-	(32)
HIGGINS	1979	8	STZ Dosis ?, i.a.	?	?	?	(24)
STRAUSS	1979	1	STZ Dosis ?, i.v., wchtl. dann: CYC, VCR + Prednison (Dosis ?), monatl. dann: DTIC 250 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, monatl.;	1	-	-	(71)
			STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 5 Wochen; dann: DTIC 300 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 4 Wochen;	?	-	-	
MARYNICK	1980	1	STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 5 Wochen; dann: DTIC 300 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 4 Wochen;	11	NC	-	
			STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 5 Wochen; dann: DTIC 300 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 4 Wochen;	30	+	?	
			STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 5 Wochen; dann: DTIC 300 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 4 Wochen;	5	-	-	(41)
			STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 5 Wochen; dann: DTIC 300 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 4 Wochen;	5	biochem. + symptom. CR	> 3	

POLYCHEMOTHERAPIE

KHANDEKAR	1979	1	STZ 400 mg/m ² , i.v., + 5-FU 450 mg/m ² , i.v., Tag 1-4; alle 5 Wochen;	17	+	> 10	(34)
-----------	------	---	--	----	---	------	------

2.5.2.8 Chemotherapie maligner Pankreastumoren mit Ausnahme der Carcinoide

Um bessere chemotherapeutische Erfahrungen sammeln zu können, faßte man die seltenen, hormonproduzierenden Pankreaskarzinome, welche für eine Chemotherapie in Frage kamen, in den letzten Jahren zu größeren Behandlungsgruppen zusammen. Dies war möglich, da alle Karzinome, Glukagonome ausgenommen, auf dieselben Zytostatika ansprachen (Tab. 20).

Streptozotocin, 5-Fluorouracil, Adriamycin und Chlorozotocin wurden einzeln bei größeren Patientenzahlen durchgeführt (6, 8, 46). Die insgesamt erzielten Remissionsquoten betrugen für Adriamycin 20 %, für 5-Fluorouracil 25 %, für Chlorozotocin 35 % und für Streptozotocin 48 %. Unter Chlorozotocin beobachtete BUKOWSKI (8) sogar 2 Vollremissionen.

Für die Adriamycin-Auswertung ist bemerkenswert, daß alle Patienten schon erfolglos mit Streptozotocin plus 5-Fluorouracil vorbehandelt waren. Die dennoch erzielten Remissionen hielten bis zu 30 Monate an (46). Remissionen unter Streptozotocin und 5-Fluorouracil allein waren partiell und nur von kurzer Dauer (6). Das neue Chlorozotocin, ein Streptozotocin-Analogum mit wesentlich geringerer Brechreizwirkung, bewährte sich bei 6 von 17 Patienten. Es wurden damit sogar 2 Vollremissionen erzielt (8).

MOERTEL (49) beschreibt Remissionsquoten von 75 % mit einer Streptozotocin-/5-Fluorouracil-Kombination.

Beim Vergleich Poly- versus Monochemotherapie zeigte sich die Kombinationsbehandlung deutlich überlegen (47). Von 41 monotherapierten Patienten erreichten 4 eine Voll- und 10 eine Teilremission. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug dabei 16 Monate. Unter der Kom-

Tab. 20: Chemotherapien maligner Pankreastumoren

THERAPIE	PAT.- ZAHL	REMISSIONEN (CR + RP)	LIT.
<u>Monotherapie:</u>			
STZ 1-2 g/m ² , i.v., wchtl., alle 4-6 Wochen;	29	14 (48 %)	(6)
5-FU, versch. Schemata	12	3 (25 %)	(46)
ADM 60 mg/m ² , i.v., alle 3 Wochen	20	4 (20 %)	(8)
CHLOROZOTOCIN 100 mg/m ² , i.v., alle 6 Wochen;	17	6 (35 %) (2 CR)	(49)
<u>Polychemotherapie:</u>			
STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, + 5-FU 400 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen;	8	6 (75 %)	(49)
<u>Poly- versus Monochemotherapie:</u>			
STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, + 5-FU 400 mg/m ² , i.v., Tag 1-5, alle 6 Wochen;	40	25 (63 %) (8 CR)	(47)
versus			
STZ 500 mg/m ² , i.v., Tag 1-5 alle 6 Wochen;	41	14 (34 %) (4 CR)	(47)

binationsbehandlung wurden 8 Voll- und 17 Teilremissionen gesehen. Hier überlebten die Patienten im Mittel 26 Monate.

2.5.2.9 Chemotherapie maligner Carcinoide

2.5.2.9.1 Monotherapie

Maligne, bereits metastasierte Carcinoide wurden bisher mit einer Vielzahl von Chemotherapeutika behandelt mit dem Resultat einer Teilremission bzw. einer Verbesserung der Lebensqualität.

Zur Anwendung kamen 5-Fluorouracil, intravenös oder als intermittierende intraarterielle Infusion, H_2N , Thiotepa, Melphalan, Cyclophosphamid, BCNU sowie Methotrexat, Streptozotocin, DTIC und Adriamycin (3, 13, 17, 25, 32, 40, 42, 44, 45, 50, 58, 65).

Tab. 21 teilt die Ergebnisse von Monotherapien mit Patientengruppen $n \geq 10$ mit.

Tab. 21: Chemotherapie maligner Carcinoide mit Einzelsubstanzen und ihre Ergebnisse bei Patientenzahlen $n \geq 10$ nach MOERTEL (45)

Zytostatikum	Patientenzahl	Remission	Überlebenszeit in Monaten
Adriamycin	33	7 (21 %)	3,5
5-Fluorouracil	19	5 (26 %)	3
Aktinomycin D	17	1 (6 %)	-
DTIC	15	2 (13 %)	4,5
Tamoxifen	11	-	-
Cisplatin	10	1 (10 %)	-

Mit Adriamycin 60 mg/m², i.v. alle 3 Wochen erzielte man eine Remissionsquote von 21 % bei einer mittleren Remissionsdauer von 3,5 Monaten (45).

5-Fluorouracil zeigte bei einer schnellen intravenösen Verabreichung von 500 mg/m² an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in 5-wöchigem Intervall, ein ähnliches Ergebnis wie Adriamycin (45).

Mit demselben 5-Fluorouracil-Schema erzielte die europäische Krebsforschungsgruppe (ECOG) bei 11 Patienten nur eine Remissionsquote von 18 %; ROCHLIN hingegen hatte damit bei 3 von 7 behandelten malignen Carcinoiden Erfolg (5, 6). LEGHA dagegen erreichte mit unterschiedlichen 5-Fluorouracil-Schemata bei 12 metastasierten Carcinoiden keine Remission (38).

Unter DTIC beobachtete man Remissionsquoten von 13 % mit einer durchschnittlichen Dauer von 4,5 Monaten (33, 45).

Der Einfluß von Aktinomycin D auf Carcinoide erwies sich weniger günstig. Nur bei einem von 17 Patienten erreichte man eine Teilremission (45).

Streptozotocin, welches bei anderen Pankreaskarzinomen große Effizienz bewiesen hatte, konnte sich bei Carcinoiden nicht durchsetzen (6). Unter Streptozotocin beobachtete MOERTEL (45) bei 6 Patienten nur eine Teilremission, STOLINSKY (70) bei 4 Patienten ebenfalls nur eine Teilremission.

SCHEIN war dagegen bei 8 Patienten mit Streptozotocin erfolglos (70).

Tamoxifen hatte in einer Dosierung von 40 mg pro Tag auf 11 Carcinoide keine Wirkung (5).

Auch Cisplatin enttäuschte mit seiner nur 10 %igen Remissionsrate bei 10 Behandlungen (5).

2.5.9.2 Polychemotherapie

Über die erste Polychemotherapie von Carcinoiden berichtet MENGEL im Jahr 1965 (44). Mit Cyclophosphamid und Methotrexat erzielte er bei 11 metastasierten Carcinoiden 6 Remissionen (55 %). MOERTEL (45) hingegen hatte mit derselben Kombination bei 16 Patienten keinen Erfolg.

Mit einer Streptozotocin-/5-Fluorouracil-Kombination erreichten MOERTEL (48) und CHERNIKOFF (7) unterschiedliche Ergebnisse.

Streptozotocin wählte man wegen seiner geringen Myelosuppression trotz der niedrigen Einzeleffizienz für die Kombination aus.

MOERTEL wandte folgendes Schema an:

STZ	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
F-FU	400 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
		+ Tag 36 - 40

Wiederholung alle 10 Wochen

Teilremissionen von durchschnittlich 8 - 29 Monaten Dauer, je nach Carcinoidlokalisation, beobachtete man bei 6 von 9 Patienten.

CHERNIKOFF behandelte seine Patienten wie folgt (9):

STZ	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
5-FU	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5

| Wiederholung alle 28 Tage | | |

Remissionen wurden bei 2 von 10 behandelten Carcinoiden erzielt. Die Remissionsdauer betrug zwischen 4 - 7 Monate, die Überlebenszeit bis zu 10 Monaten.

In beiden Therapiegruppen verursachte diese Kombinationsbehandlung nur eine milde Toxizität. Besonders war zu achten auf Übelkeit und hämatologische Störungen.

Auch Streptozotocin und Adriamycin in Kombination zeigten sich bei Carcinoiden wirksam (30).
KELSEN benutzte dabei folgendes Schema:

STZ	1000 mg/m ² , i.v.
ADM	20-25 mg/m ² , i.v.
	Anfang 1 x wöchentlich x 4
	später alle 2 Wochen

4 von 10 Patienten kamen mit dieser Behandlung in eine Teilremission.

An unerwünschten Wirkungen traten hier Übelkeit, Erbrechen und Alopezie sowie leichte hämatologische und nephrotoxische Störungen auf.

3er- und 4er-Kombinationen (1, 7) zeigten ähnliche Erfolgsergebnisse wie die 2er-Kombination, waren jedoch wesentlich toxischer.

Polychemotherapie versus Mono- bzw. Polychemotherapie

Der Vergleich zwischen 5-Fluorouracil + Streptozotocin und Streptozotocin + Cyclophosphamid (Tab. 23) erbrachte im Ergebnis keinen signifikanten Unterschied (48).

Mit STZ + 5-FU wurden 14, mit STZ + CYC 12 Teilremissionen bei 42 bzw. 47 Patienten erzielt (Tab. 23, 24). Die Remissionsdauer war in beiden Therapiearten mit 7 Monaten gleich lang.

Auch in der Gegenüberstellung 5-FU + STZ versus ADM dominierte im Ergebnis keine der beiden Therapien. Die Remissionsrate betrug zwischen 21 - 23 % bei 161 behandelten Carcinoiden. Die Remissionen dauerten im Mittel 11 - 14 Monate an (Tab. 23, 24) (18).

Tab. 22: Polychemotherapie maligner Carcinome, geordnet nach 2er-, 3er und 4er-Kombinationen

THERAPIE	PAT.- ZAHL	REMISSIONEN (CR + PR)	LIT.
<u>2er-Kombinationen:</u>			
CYC + MTX	11	6 (55 %)	(42,43)
STZ + 5-FU	9	6 (66 %)	(43)
STZ + 5-FU	10	2 (20 %)	(9)
STZ + ADM	10	4 (40 %)	(30)
<u>3er-Kombinationen:</u>			
5-FU + CYC + STZ	5	2 (40 %)	(47)
5-FU + CYC + ADM	8	3 (37 %)	(1)
<u>4er-Kombinationen:</u>			
5-FU + ADM + CYC + STZ	20	7 (35 %)	(7)
5-FU + ADM + Methyl-CCNU + Mitomycin C	5	2 (40 %)	(1)

Tab. 23: Chemotherapie maligner Carcinome;
Randomisierte Studien: Poly-versus Monotherapie
und Poly- versus Polychemotherapie

THERAPIE	PAT.- ZAHL	REMISSIONEN	DAUER IN MON.	LIT.
5-FU + STZ versus CYC + STZ	42 47	14 (33 %) 12 (27 %)	7 7	(48) (48)
5-FU + STZ versus ADM	80 81	18 (23 %) 17 (21 %)	14 11	(18) (18)

Tab. 24: Therapieschemata der randomisierten Studien
von MOERTEL (67) und ENGSTRØM (20)

STZ + 5-FU (18, 48):

STZ	500 mg/m ² , i.v.,	Tag 1-5
5-FU	400 mg/m ² , i.v.,	Tag 1-5
		Wiederholung alle 5 Wochen

STZ + CYC (48):

STZ	500 mg/m ² , i.v.,	Tag 1-5
CYC	1000 mg/m ² , i.v.,	Tag 1+22
		Wiederholung alle 5 Wochen

ADM (18):

ADM	60 mg/m ² , i.v.,	Tag 1, 22, 43
		Wiederholung alle 4 Wochen

2.5.3 Diskussion

Maligne, endokrine Pankreastumoren treten selten, vorwiegend im mittleren Lebensalter, auf.

Eine allgemein anerkannte Stadieneinteilung liegt für diese Karzinome nicht vor.

Da bei den symptomatischen, endokrinen Pankreaskarzinomen häufig nicht meßbare Tumoren vorliegen, muß die Beurteilung des Therapieerfolges vor allem am Verhalten der spezifischen Laborparameter (Polypeptidhormone) erfolgen. Für jedes dieser Karzinome ist nämlich ein typisches Polypeptid mit erhöhten Werten nachweisbar, z.B. Insulin, Proinsulin, Gastrin, ACTH, Glukagon, Somatostatinom, vasoaktives intestinales Polypeptid, pankreatisches Polypeptid, Parathyroidea-ähnliches Polypeptid, 5-Hydroxytryptophan, 5-Hydroxytryptamin oder 5-Hydroxyindolessigsäure (5).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben Karzinoide und Corticotropinome in ≥ 100 %, Gastrinome in 60 - 100 %, Glukagonome in 60 - 70 %, Vipome, PPome und Somatostatinoide in je 50 % sowie Insulinome in 10 - 15 % Metastasen gesetzt (100).

Diese Karzinome wachsen so langsam, daß selbst bei palliativer Tumorreduktion, gegebenenfalls in Kombination mit medikamentöser oder zytostatischer Therapie, günstige Effekte auf die Hormonproduktion und damit auf Symptomatik und Prognose erzielt werden können (5).

Zur intraoperativen Identifizierung kleiner Tumoren stehen Inspektion und bidigitale Palpation, Biopsie und Schnellschnittuntersuchung, Feinnadelpunktion und Schnellcytologie, Ultraschall, selektive Blutentnahme aus dem Portalvenensystem und Hormonschnellbestimmung zur Verfügung (5).

10-Jahres-Verläufe nach operativen Eingriffen allein sind bei malignen Insulinomen, Gastrinomen und Carcinoiden bekannt. Verläufe anderer Pankreaskarzinome sind nur durch kleine Patientenzahlen oder Einzelfallpublikationen belegt und erlauben daher keine Wertung (72).

Das seltene, maligne Insulinom zeigt eine sehr gute Prognose (11, 37). So ist nach DANFORTH (11) mit kurativer Resektion eine mediane Überlebenszeit von 5 Jahren zu erzielen, bei palliativer Resektion plus Chemotherapie noch von 4 Jahren. Bemerkenswert ist, daß selbst bei inoperablen, malignen Insulinomen mit Chemotherapie eine Überlebenszeit bis zu 4 Jahren erwartet werden kann.

Monotherapeutisch ist Streptozotocin für maligne Insulinome am wirksamsten. Mit ihm können Hypoglykämien kontrolliert und Tumorreduktionen erzielt werden. Unerwünschte Wirkungen betreffen die Leber, die Hämatopoese und bevorzugt die Nierentubuli. Sie können dosislimitierend werden.

Für die Monotherapie haben sich zwei Schemata bewährt:

STZ	1 - 2 g/m ² , i.v.	
	wöchentlich	
oder		
STZ	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
	alle 3 - 4 Wochen	

Die Prognose der malignen Gastrinome ist ebenfalls gut (68, 72). Aus einer Übersicht von STABILE und PASSARO (68) geht hervor, daß selbst ohne Tumorresektion bei Patienten mit Pankreas- oder Duodenalwandkarzinomen

nach 20 Jahren noch eine Überlebensrate $> 60\%$ bestehen kann. Für Patienten mit Lebermetastasen sind ebenfalls Krankheitsverläufe bis > 10 Jahren beschrieben.

Therapie der Wahl bei den malignen Gastrinomen ist die möglichst vollständige Resektion der Tumormasse und seiner Metastasen. Eine Heilung wird damit in $10 - 25\%$ der Fälle erzielt (59).

Liegen multiple Tumoren, zurückgelassene Tumorreste oder Metastasen vor, ist die weitere medikamentöse Säureblockade erforderlich (Tab.).

Die proximal selektive Vagotomie kann Säurereduktion und damit die Einsparung antisekretorischer Medikamente herbeiführen (72).

Bei multiplen Lebermetastasen mit medikamentös nicht beherrschbarer Hormonproduktion ist als nächstes die Embolisierung in Erwägung zu ziehen (100). Erst dann ist an eine lokale oder systemische Zytostatikatherapie zu denken (27, 47, 62, 66). Monotherapeutisch hat sich Streptozotocin, polychemotherapeutisch Streptozotocin + 5-Fluorouracil bewährt. Die randomisierte Studie von MOERTEL (45) führt zu dem Schluß, daß die Kombinationsbehandlung der Einzeltherapie hinsichtlich der Remissionsquoten, nicht aber hinsichtlich der Remissionsdauern, deutlich überlegen ist. Er berichtet über Remissionszeiten bis zu 36 Monaten unter der Chemotherapie.

Auch Carcinoide besitzen je nach Tumorlokalisation eine erstaunlich gute Prognose. Infolge der nur langsam wachsenden Metastasen kann der Krankheitsverlauf 5, 10 oder 15 Jahre betragen.

Bei frühen, nicht metastasierten Tumoren ist die chirurgische Intervention mit einer hohen kurativen Chance Methode der Wahl.

Fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Carci-

noide können neben dem palliativen chirurgischen Eingriff auch medikamentös behandelt werden.

Zur oralen Medikation ist auch an Interferon zu denken. Es scheint hier wirksam zu sein (72).

Vom Prinzip her wäre auch die Embolisation der Arteria hepatica eine ideale Carcinoidtherapie, da diese Karzinome, insbesondere in der Leber stark vaskularisieren. Wegen ihrer 22 %igen Letalitätsrate ist diese Methode augenblicklich nicht zu empfehlen (42, 45).

Während die symptomatische Therapie bei vorhandenem Carcinoidsyndrom zu jedem Zeitpunkt eingesetzt werden kann, sollte eine antineoplastische Behandlung erst bei erheblich progredientem, symptomatischen Krankheitsbild begonnen werden. Einerseits kann der Spontanverlauf äußerst lang, andererseits die Chemotherapie nur mäßig wirksam sein. Streptozotocin, Adriamycin, 5-Fluorouracil und DTIC erzielen Remissionsraten zwischen 20 - 30 % (5, 45). Die Kombination 5-Fluorouracil + Streptozotocin ist möglicherweise wirksamer als die Monotherapie (48). Kombinationen mit anderen Substanzen oder Dreier- bzw. Vierer-Polychemotherapien sind nicht effektiver als 5-Fluorouracil, Streptozotocin, Adriamycin allein oder 5-Fluorouracil + Streptozotocin (Tab. 22). Die Remissionen hielten bis zu 14 Monaten an.

Auch Vipome, PPome, Somatostatinome, ACTHome, Glukagonome und Parathyroideome verlaufen wegen ihrer langsamen Progredienz prognostisch günstig.

Therapie der Wahl ist auch hier der chirurgische Eingriff, dann folgt die medikamentöse Behandlung.

Zwei Vipome wurden erfolgreich mit menschlichem Leukozyteninterferon behandelt (53). Die Wirksamkeit dieser Substanz bei anderen Pankreaskarzinomen ist noch zu prüfen.

Chemotherapiert wurden diese Karzinome nur in Einzelfällen. Deshalb konnte sich eine optimale zytostatische Behandlung noch nicht etablieren. Verwendet wurde Streptozotocin allein oder in Kombination.

Remissionszeiten betrugen bei Vipomen, PPomen und Parathyroideomen durchschnittlich 12 -14 Monate, bei Somatostationomen hingegen nur 2 - 8 Monate.

Bei der chemotherapeutischen Behandlung maligner Pankreastumoren bilden Glukagonome eine Ausnahme, denn sie sprechen nicht auf die Streptozotocin-Monotherapie an.

Dagegen ließen sich mit DTIC bzw. mit Streptozotocin + 5-Fluorouracil Remissionszeiten von mehr als 24 Monaten erzielen.

Bei diesen Gegenüberstellungen darf jedoch nicht vergessen werden, daß es sich um seltene Karzinome handelt, die nur vereinzelt als ultima ratio chemotherapiert wurden.

Procedere bei malignen Carcinoiden:

- Chirurgie (5)

- Kurativ intentionierte Chirurgie bei unizentrischem und multifokalem Befall innerhalb eines Organs, sowie bei regionären Lymphknotenmetastasen und bei lokalisiertem viszeralem oder Skelettbefall

- Palliative Chirurgie bei inoperablem Tumoren

(Cave: Patienten mit Carcinoidsyndrom haben ein hohes Operationsrisiko, insbesondere durch die Anästhesie; risikoreich sind Morphin-Derivate und große Anästhetikamengen!)

- Strahlentherapie (5)

Das Carcinoid ist sehr strahlenresistent. Im Einzelfall ist - bei Fehlen von Alternativen - der Versuch mit hochenergetischen Strahlen, evtl. mit Neutronen, sinnvoll.

- Antihormonelle Therapie (5, 25, 60)

Symptom	Medikament	Wirkungsmechanismus
Flush	- Prednison	Hemmung der Kallikreinaktivierung
	- Clemastin	kombinierte Hemmung von H_1 - und H_2 -Rezeptoren
	- Ranitidin	kombinierte Hemmung von H_1 - und H_2 -Rezeptoren
	- Cyproheptadin oder Pizotifen	Histamin- und Serotoninantagonismus
	- Indometacin (Indocid)	Prostaglandinhemmung
	- Phenothiazin	α -Rezeptorenblockade, Bradykininantagonismus
	- Methysergid (Deseril)	Serotoninantagonismus
	- Phenoxybenzamin (Dibenzylram)	α -Rezeptorenblockade
Diarrhöe	- Loperamid (Imodium)	Peristaltikhemmung
	- Methysergid (Deseril)	Serotoninantagonismus

Symptom	Medikamente	Wirkungsmechanismus
Diarrhöe	- Cyproheptadin (Nuran) oder Pizotifen (Sandomigran)	Histamin- und Serotonin- antagonismus
Hypotone Krisen	- Angiotensin (keine β - adrenergen Substanzen wie Adrenalin!)	Vasokonstriktion
Broncho- spasmus	- Theophyllin- Äthylendiamin (Euphyllin)	β_2 -Rezeptoren-Stimu- lation
	- Salbutamol (Ventolin)	β_2 -Rezeptoren-Stimu- lation

Somatostainanaloge (SMS 201-995) werden zur Zeit klinisch geprüft (5).

- Zytostatische Therapie

Induktionsschemata:

Adriamycin-Monotherapie (ENGSTØM, 1983) (18)

Adriamycin	60 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
Wiederholung		Tag 22 - 29

5-Fluorouracil-Monotherapie (MOERTEL, 1983) (45)

5-Fluorouracil	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
Wiederholung		Tag 36

5-Fluorouracil + Streptozotocin (ENGSTRØM, 1983) (18)

5-Fluorouracil	400 mg/m ² , i.v. Bolus	Tag 1 - 5
		Tag 36 - 40
Streptozotocin	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 6
Wiederholung	alle 10 Wochen	

- Erhaltungs-/Konsolidierungstherapie:

entfällt

- Reinduktionstherapie:

- Bei Versagen von 5-Fluorouracil + Streptozotocin:
Adriamycin-Monotherapie (18 % Remissionen)

- Bei Versagen von Adriamycin:
5-Fluorouracil + Streptozotocin (29 % Remissionen)

- Überwachungsmaßnahmen zur Toxizität:

Die Überwachung dieser Patienten ist unter der Chemotherapie wegen einer möglichen Verstärkung des Carcinoidsyndroms erforderlich (cave: potentiell tödliche Carcinoid-Krisen)

Procedere bei allen anderen, malignen endokrinen
Pankreastumoren

- Chirurgie (5)

kurativ oder palliativ intentioniert; angestrebt wird die Organerhaltung durch selektive Enukleation des Tumors bzw. seiner Metastasen.

Beim Gastrinom erfolgt zunächst die diagnostische Laparatomie und eventuell eine Resektion (10 % Heilung); falls keine oder nur eine Teilresektion möglich war, sollte eine proximal selektive Vagotomie durchgeführt werden; bei zusätzlicher Lebermetastasierung hat eine atypische Leberresektion zu erfolgen.

- Stellung der Strahlentherapie (5)

Die Strahlentherapie hat keinen gesicherten Platz in der Therapie der endokrinen Pankreastumoren.

- Antihormonelle Therapie (5)

Zur symptomatischen Therapie werden verschiedene Substanzen eingesetzt, abhängig von den unterschiedlichen Syndromen bzw. dem Tumortyp.

INSULINOM:

- Diazoxid (Proglycem): 100 - 600 mg/d (Cave: Natriumretention mit Hypertonie und Ödemen) +/-Glukokortikoide
- Glukagon bei hypoglykämischen Krisen oder als Retardpräparat für die Langzeittherapie
- Somatostatinanaloga (z.B. SMS 201-995)

GLUCAGONOM:

- Somatostatin
- Diphenylhydantoin

VIPOM:

- Indomethacin
- Lithium
- Kortikosteroide

GASTRINOM:

- Ranitidin 0,6 - 3,6 g/d (höhere Tagesdosis auf 4 Einzeldosen verteilen)
- Famotidin 80 - 480 mg/d
- Cimetidin 1,2 - 13,2 g/d

Zwischen den Dosierungen der H_2 -Blocker besteht eine ungefähr lineare Beziehung. Die Wirkzeit von Famotidin ist 15 % länger als von Ranitidin und 30 % länger als von Cimetidin. Im Gegensatz zu Cimetidin (Gynäkomastie, Brustschmerz, Impotenz) wurden für Ranitidin und Famotidin keine Nebenwirkungen festgestellt (10, 26, 27, 28).

- Omeprazol 20 - 100 mg/d ($= H^+/K^+$ -ATPase-Blocker in Erprobung) + Pirenzipin und Antacida (10, 37).
- Somatostatinanaloge (SMS 201-995) in Erprobung.

PARATHYROIDEOM:

- NaCl-Infusion i.v.
- Phosphatsalze
- Chelate

ACTHOM:

- Methyropon (Enzymblocker)

- Zytostatische Therapie

Bei Versagen einer Hormontherapie und bei symptomatischem Progreß kann man eine Polychemotherapie versuchen. Am wirksamsten sind die Kombinationen

5-Fluorouracil + Streptozotocin

und

5 Fluorouracil + Streptozotocin + Adriamycin.

Damit können bei 30 - 40 % kurz anhaltende Remissionen erzielt werden.

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, denen eine Kombinationstherapie nicht zugemutet werden kann, erhalten Adriamycin allein.

Beim Glukagonom scheint DTIC am wirksamsten zu sein.

Die Chemotherapie sollte mindestens 4 Wochen lang durchgeführt werden.

Induktionsschemata:

Adriamycin-Monotherapie (MOERTEL, 1982) (46)

Adriamycin	60 mg/m ² , i.v.	Tag 1
	Wiederholung	Tag 22 - 29

DTIC-Monotherapie (KESSINGER, 1977) (32)

DTIC	250 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
	Wiederholung	Tag 22 - 29

5-Fluorouracil + Streptozotocin (MOERTEL, 1980) (47)

5-Fluorouracil	400 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
Streptozotocin	500 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
	Wiederholung	Tag 30

5-Fluorouracil + Streptozotocin + Adriamycin
(MOERTEL, 1982) (46)

5-Fluorouracil	600 mg/m ² , i.v.	Tag 1, 8, 29, 26
Streptozotocin	1500 mg/m ² , i.v.	Tag 1, 8, 29, 36
Adriamycin	40 mg/m ² , i.v.	Tag 1, 29
	Wiederholung	Tag 57
	(= 8 Wochen)	

- Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie
entfällt

- Rezidivtherapie

Es gibt keine etablierte Chemotherapie für primäre oder sekundäre Chemotherapieversager.

- Therapiekontrolle und Überwachung

Da bei symptomatischen endokrinen Pankreaskarzinomen häufig nicht meßbare Tumoren vorliegen, muß die Beurteilung des Therapieerfolges vor allem am Verhalten der spezifischen Laborparameter (Polypeptidhormone) erfolgen.

2.6 CHEMOTHERAPIE MULTIPLER ENDOKRINER ADENOPATHIEN

2.6.1 Multiple endokrine Adenopathien (5, 23, 31)

Bei den multiplen endokrinen Adenopathien (MEA; Synonym: Multiple endokrine Neoplasien (MEN), können neben Hyperplasien und Adenomen auch Karzinome auftreten.

Die MEA lassen sich wie folgt einteilen:

MEA I	: Wermer Syndrom
MEA IIa	: Sipple'sches Syndrom
MEA IIb	

In das MEA I Syndrom sind hauptsächlich die Parathyroidea (88 %), das Pankreas (85 %) und die Hypophyse (65 %) einbezogen. Seltener findet man Schilddrüsen- und Nebennierenrindentumoren (je 19 %). Eine Rarität sind hier die Carcinome.

Die MEA IIa ist charakterisiert durch multiple Schilddrüsenkarzinome (ca. 100 %), Phäochromozytome (20 - 40 %) und eine Nebenschilddrüsenhyperplasie (60 %).

Typisch für die MEA IIb ist die Kombination von medullärem Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und einem neurogenen Tumor sowie einem "marfanoiden" Habitus.

Die Abgrenzung der Varianten MEA IIa und MEA IIb ist nicht unbestritten, aber in Anbetracht des unterschiedlichen biologischen Verhaltens des medullären Schilddrüsenkarzinoms berechtigt.

Da alle MEA-Syndrome autosomal dominant mit unterschiedlicher Expressivität, aber sehr hoher Penetranz vererbt werden, müssen neben dem Patienten selbst auch seine unter Umständen symptomfreien Verwandten untersucht werden.

Beim Screening beginnt man am besten mit der Bestimmung der am häufigsten erhöhten Parameter des jeweiligen Syndroms.

Beim MEA I ist dies die Bestimmung von Serumcalcium, Serumphosphat und von den Nebenschilddrüsenhormonen. Erkrankungen des Pankreas können am einfachsten mit den Hormon-Markern für Insulin, Gastrin, Glukagon, Somatostatin, VIP und PP erfaßt werden.

Für das Screening von MEA IIa und IIb sind die Bestimmungen von Kalzitinin und CEA im Serum, sowie von Histamin im Tumorgewebe zur Erkennung einer Schilddrüsenbeteiligung geeignet. Trotz der Kalzitininsekretion entsteht hier im allgemeinen keine Hypokalzämie, da der Serumkalziumspiegel wahrscheinlich durch eine ebenfalls gesteigerte PTH-Sekretion ausgeglichen wird.

Phäochromozytome erkennt man an erhöhten Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen im Plasma und 24-h-Urin sowie an ihren relativ häufigen Begleitsymptomen wie Tachykardien, Arrhythmien und Hyperglykämien.

Die Nebenschilddrüsenhyperplasie bei MEA IIa verursacht meist keine Symptome. Ihre Diagnose ist dementsprechend schwierig.

Beim MEA IIb fehlt die Nebenschilddrüsenhyperplasie zu meist.

Zur Therapiekontrolle eignen sich die Bestimmungen von Kalzitinin, Histaminase und CEA im Serum (20, 23).

2.6.2 Chemotherapie der multiplen endokrinen

Adenopathien

Die Behandlung jeder einzelnen Komponente der MEA-Syndrome ist unter dem entsprechenden Kapitel aufgeführt. Leidet ein Patient an mehreren Komponenten eines Syndroms, so muß abgewogen werden, welcher Tumor eventuell vorrangig zu behandeln ist (30, 31).

2.7 CHEMOTHERAPIE MALIGNER NEBENNIERENRINDENTUMOREN

2.7.1 Maligne Nebennierenrindentumoren

Nebennierenrindenkarzinome werden bei Erwachsenen und Kindern mit einer jährlichen Inzidenzrate zwischen 1 Fall pro 600.000 und 1 Fall pro 1,6 Millionen Einwohnern beschrieben: Umgerechnet sind dies 0,02 % aller Krebserkrankungen (20, 24, 46). Zu 95 % sind weiße Menschen betroffen (9). Bei Kindern tritt das Nebennierenrindenkarzinom in 0,002 % von allen malignen Erkrankungen auf (4, 17, 27). Dabei ist von Interesse, daß hier zusätzlich Zweitkarzinome unterschiedlichsten Ursprungs diagnostiziert wurden wie das vermehrte Auftreten bei Kindern aus sogenannten Karzinomfamilien (1, 4, 29).

Das Nebennierenrindenkarzinom befällt jede Altersstufe, gehäuft jedoch die 1. und die 5. - 7. Lebensdekade (6, 8, 9, 13).

Entgegen früheren Daten (15, 32) ist die Erkrankung bei Frauen nicht häufiger als bei Männern. Hormoninaktive Karzinome sind zahlreicher als hormonaktive (9, 13, 40). Letztere findet man bevorzugt in den ersten 4 Lebensjahrzehnten bei Frauen und Kindern. Das hormoninaktive Karzinom befällt meist Männer in der 5. - 7. Lebensdekade (12, 23, 33, 40).

Für die histologische Differenzierung von Adenomen und Karzinomen sowie von hormoninaktiven und hormonaktiven Karzinomen finden sich in der Literatur unterschiedliche Meinungen (1, 27, 36, 40, 49).

Als sichere Malignitätskriterien gelten die Metastasierung und das lokal invasive und destruierende Wachstum (8, 40).

Entdifferenzierte Tumoren sind so gut wie nie hormonaktiv, während differenzierte Tumoren in 30 - 50 % eine hormonelle Aktivität aufweisen (8). Von letzteren werden in 56 % Glukokortikoide, in 29 % Androgene und in je 7 % entweder Östrogene oder Aldosteron produziert (8, 57).

Nebennierenrindenkarzinome lassen sich von Nebennierenrindenadenomen weder durch das Cortisol-Tagesprofil, noch durch Funktionsuntersuchungen, wie den Dexamethason-Hemmtest oder den ACTH-Stimulationstest, unterscheiden (36, 45). Bei Nebennierenrindenadenomen ist entweder nur das Serum-Cortisol oder das Serum-Aldosteron erhöht, das Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) ist stets erniedrigt bzw. nicht meßbar. Im Gegensatz dazu stehen die hormonaktiven Nebennierenrindenkarzinome. Typischerweise finden sich bei ihnen erhöhte Serumwerte von Cortisol und DHEAS (33). Häufig lassen sich hier auch wegen eines partiellen 11-Hydroylasedefektes in den Karzinomzellen deutlich erhöhte Serumwerte für die nicht hydroxylierten Vorstufen von Cortisol und Corticosteron, nämlich 11-Desoxycortisol und 11-Desoxycorticosteron, nachweisen.

Im 24-h-Urin deuten erhöhte Werte von freiem Cortisol, von 17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS), von 17-Ketosteroiden (17-KS), von THS und von Δ^5 Pregnantiol auf ein Nebennierenrindenkarzinom hin. Hormoninaktive Karzinome bilden inaktive Vorstufen von Hormonen, die im Urin ausgeschieden werden. D.h. alle Serumwerte liegen im Normbereich. Im Urin sind 17-OHCS und 17-KS normal, hingegen ist Pregnenolon häufig erhöht (9, 13, 20, 36, 50).

Bei allen Nebennierenrindenkarzinomen korreliert die Tumorgröße weder mit der Höhe des Serum-Cortisolspiegels noch mit der Steroid-Ausscheidung im 24-h-Urin (6).

Nebennierenrindenkarzinome sind hochmaligne Neoplasmen mit meist sehr schlechter Prognose. Bei Diagnosestellung liegen in 52 % fernmetastasierte, in 41 % lokal metastasierte und in nur 7 % auf das Organ beschränkte Tumoren vor (1, 8, 9, 28, 41, 45). NADER (40) findet sogar nur bei 3,9 % lokal begrenzte, bei 13 % lokalisierte, hingegen bei 72,7 % fernmetastasierte Karzinome. Circa 75 - 90 % aller Patienten (einschließlich der Kinder) sterben innerhalb der ersten 5 Jahre, d.h. nur 22 % erreichen die 5-Jahresüberlebenszeit (30). Schlüsselt man diese Fälle nach Tumorstadien auf, so lag die mittlere Überlebenszeit für lokale oder lokal fortgeschrittene Tumoren bei 24 Monaten, für bereits metastasierte nur bei 5,5 Monaten (9, 37, 50, 51). Damit hat das Tumorstadium einen entscheidenden Einfluß auf

die Überlebenszeit. Die Überlebensdauer läßt sich bei den Tumorstadien I - III nach einer Radikaloperation nicht unterscheiden, ist jedoch im Stadium IV erheblich kürzer und hängt vom Erfolg einer Palliativtherapie ab (20).

Alter und Geschlecht beeinflussen die Überlebenszeit nicht (50).

Tumorrezidive bzw. Metastasen können selbst noch nach mehr als 12 Jahren auftreten (5, 27, 33).

Als Absiedlungsorgan steht bei Metastasen die Lunge mit 72 % an erster Stelle, gefolgt von der Leber (65 %), dem Peritoneum (33 %), der Pleura (33 %), den lokalen Lymphknoten (32 %) und dem Skelett (23 %) (43, 44).

Die Chemotherapie ist bei inoperablen NNR-Ca als Palliativmaßnahme indiziert.

2.7.2 Chemotherapie maligner Nebennierenrindentumoren

2.7.2.1 Monotherapie

Bei Nebennierenrindenkarzinomen waren folgende, häufig nur in Einzelfällen angewandte, Chemotherapeutika unwirksam:

Adriamycin, Aktinomycin D, Aminogluthetimid, Cisplatin, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Mithramycin, Nitrogenharnstoffe, Streptozotocin, Vinblastin und Vincristin (1, 4, 6, 9, 12, 18, 19, 20, 27, 32, 35, 38, 45, 52).

HAQ (18) und TATTERSALL (46) hingegen berichten von wirksamen Adriamycin- und Cisplatin-Monotherapien, selbst noch nach erfolgloser op'DDD-Vorbehandlung. Therapiert wurden hier allerdings nur Einzelfälle.

HAQ (18) erzielte bei einem bereits metastasierten Nebennierenrindenkarzinom mit Adriamycin, 2x wöchentlich, nach 3 Monaten eine klinische Vollremission. Die Patientin wurde völlig symptomfrei. Leber- und Thoraxkontrollen waren normal. Nach 3 Monaten jedoch entdeck-

te man bei einer Probelaparatomie an der anderen Nebenniere verbliebene Tumorreste. Adriamycin wurde deshalb abgesetzt. Eine sofortige Bestrahlungstherapie konnte die Bildung von bilateralen Lungenmetastasen nicht verhindern. Auch erneute Adriamycingaben hatten keinen Erfolg. Einzeldosis, Verabreichungsart und Verträglichkeit werden nicht beschrieben.

TATTERSALL (46) berichtet 1980 über eine 9-monatige Teilremission bei einer 26jährigen Patientin, welche er bei einem erfolglos mit op'DDD vorbehandelten, metastasierten NNR-Karzinom mit Cisplatin erzielen konnte.

Nach Entfernung des noch lokalisierten Karzinoms erhielt die Patientin postoperativ als adjuvante Therapie op'DDD.

op'DDD

15 g/d, p.o.

Nach 3monatiger Einnahme entdeckte man im Mai 1978 bei Röntgenkontrollaufnahmen sowohl in der Leber als auch in der Lunge Metastasen. Die op'DDD-Dosis wurde deshalb auf 18 g/d gesteigert. Zusätzlich erhielt die Patientin noch eine einmalige Cisplatininjektion.

Cisplatin

100 mg/m², i.v.
(= 150 mg)

Bereits im Juni 1978 waren zwei von den drei Lungenmetastasen völlig verschwunden, eine deutlich verkleinert.

Wegen der eindeutigen Tumorregression wiederholte man diese Therapie im Juni 1978. Gleichzeitig mußte op'DDD wegen gastrointestinaler Beschwerden auf 12g/d reduziert werden. Die niedrigere Dosierung behielt man bis Ende September bei.

Im Juli verabreichte man Cisplatin zum dritten Mal, jedoch auf 120 mg reduziert, wegen eines aufgetretenen Tinnitus. Zu diesem Zeitpunkt waren in der Lunge radiologisch keine Metastasen mehr nachweisbar. Ebenso hatten sich die Lebermetastasen und die Tumormasse im Abdomen deutlich verkleinert. Da die Patientin im August über Taubheit klagte, fertigte man ein Audiogramm an und mußte dabei einen 50 - 60 %igen Hörverlust im 100-Hertz-Bereich feststellen. Im September entfernte man die restliche Tumormasse mit histologisch gesicherten Tumorzellen aus dem Abdomen. Eine Röntgenkontrollaufnahme der Lungen blieb erneut ohne pathologischen Befund.

Ende September entschloß man sich dann zu einer 4-wöchigen 5-Fluorouracil-Behandlung:

5-Fluorouracil

675 mg/1x wöchentlich

Ende Oktober waren jedoch die Metastasen in der Lunge, der Leber und im Abdomen rezidiert. Anstelle von 5-Fluorouracil setzte man wieder Cisplatin (100 mg) ein, und wieder verbesserte sich der klinische Befund objektiv.

Deshalb wiederholte man die Cisplatininjektionen im Dezember und im Januar. Während dieser Zeit fand keine neue Tumorprogression statt. Erst im Februar rezidierten die Lungenmetastasen wieder. Ohne Erfolg wurde mit

Adriamycin eine neue Chemotherapie versucht.

Die Patientin verstarb 13 Monate nach Chemotherapiebeginn und 19 Monate nach Diagnosestellung.

Am häufigsten und am erfolgreichsten wurde op'DDD bei der Behandlung von NNR-Karzinomen eingesetzt (2-7, 13-17, 19-24, 26-32, 34, 38-41, 43-45, 47, 48, 50, 52). Tab. 25 vermittelt einen Überblick über die mit op'DDD erzielten Remissionen bei NNR-Karzinomen.

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung liegen viele Einzelfalldarstellungen vor. Nur BERGENSTAL, HUTTER, LUBITZ, NADER und VAN SLOOTEN verfügen über chemotherapeutische Erfahrungen bei einem größeren Patientengut (5, 24, 34, 40, 50). Deshalb werden ihre Beobachtungen im nachfolgenden detailliert abgehandelt.

BERGENSTAL (5) beschreibt 1960 erstmalig den op'DDD-Einsatz bei 18 bereits operierten und metastasierten NNR-Karzinomen mit infauster Prognose.

Die ersten op'DDD-Behandlungen begann man zunächst mit niedriger und dann langsam bis auf 10 g/d ansteigender Dosierung. Erst später war dies gleich die Anfangsdosis, welche nach Möglichkeit bis einige Wochen nach Tumorregression beibehalten wurde.

Gastrointestinale Beschwerden waren für viele Patienten dosislimitierend. Zum Teil mußte sie auf 2 - 4 g/d erniedrigt werden.

Die häufig aufgetretene Übelkeit konnte mit Promazin gut beherrscht werden.

An weiteren unerwünschten Wirkungen traten neuromuskuläre Beschwerden, Amenorrhoeen, Hautallergien und ZNS-Störungen auf, die jedoch bei Dosisreduktion alle reversibel waren.

Myelosuppression und Nephrotoxizität wurden unter dieser Therapie nicht beobachtet.

AUTOR	LIT.	JAH	PAT.- ZAH	OP	BESTR.	REMISSION CR / PR	REMISSIONSDAUER IN MONATEN	opDDD-Dosis g/d
BERGENSTAL	(5)	1960	18	+	-	-	7 1,5 - 26	Start: 10 Reduktion: 2-4 Ø 8,1
HUTTER	(24)	1966	138	+	+	-	20 Ø 7	8 - 10
LEWINSKY	(32)	1970	2	+	+	-	1 5	2 - 10
HOFFMAN	(2,6)	1972	19	+	+	-	4 ?	Ø 2 - 6, max. 8 - 10
HARRISON	(19,38)	1973	5	+	-	-	3 4 - 44	Ø 5 - 10
LUBITZ	(34)	1973	115	+	-	-	34 10 Tage - 19 Monate; Ø 2 Monate	abhängig vom opDDD- Plasmaspiegel (>10µg)
DOWNING	(10)	1974	1	+	-	1	48	5 - 10
BECKER	(3)	1975	2	+	-	2	> 59 > 93	2 - 3
HAJJAR	(16)	1975	14	+	-	-	1 2	abhängig vom opDDD- Plasmaspiegel (>10µg)
MOOLENAAR	(39)	1975	10	-	+	-	3	5 - 10
			2	+	+	-	2	2 - 3
HOGAN	(23)	1978	4	+	-	1	2 ?	> 8
RAPPAPORT	(43)	1978	1	+	-	1	1 > 24	?
KELLY	(28)	1979	4	+	-	-	1 ?	?
HOGAN	(22)	1980	10	+	-	2	1 ?	?
BERTAGNA	(6)	1981	11	+	-	2	- 12; 30	4 - 10
JARABAK	(26)	1981	1	+	-	-	1 120	Ø 1 - 2
SCHTEINGART	(44)	1982	9	+	-	-	1 120	?
HENLEY	(20)	1983	24	+	-	-	1 ?	?
NADER	(40)	1983	49	+	+	-	4 ?	Ø 1, 53
GREIG	(14)	1984	1	+	-	-	1 84	1,5 - 4,5
NARUSE	(41)	1984	1	+	+	-	1 12	abhängig vom opDDD- Plasmaspiegel (10 - 14 µg/l)
VAN SLOOTEN	(50)	1984	34	-	-	3	5 4 - 26	

Die Verlaufskontrollen zeigten bei allen Patienten einen deutlichen Rückgang der Steroidkonzentrationen im Serum und der 17-Hydroxy- und 17-Ketosteroid-Ausscheidung im 24-h-Urin.

Bei den ersten Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz, ebenso wie bei sehr niedriger Kortikoidausscheidung im Urin, substituierte man Prednison oder Dexamethason. Unter dieser Therapie konnte 7mal eine Metastasenregression beobachtet werden. Aus Tab. 26 gehen Therapie, Behandlungsergebnisse und Remissionsdauern hervor.

Die Remissionszeit schwankte zwischen 1,5 und 26 Monaten.

Tab. 26: op'DDD-Therapie und ihre Ergebnisse bei NNNR-Karzinomen

Patient No.	Site of Regression	Duration Intensive Therapy, mos.	Dose op'DDD During Intensive Therapy, gm.	Further Therapy, Daily Dose	Duration of Remission, mos.	Current Status
1	L	2	155	o.p'DDD, 3 gm. Prednisone, 5 mg. Florinef, 0.05 mg.	7	Slowly progressive
2	A	1½	190	o.p'DDD, 5 gm.	1½	Remission
3	A	1	183	Prednisone, 10 mg.	4	Dead
4	A	18	470	Prednisone, 2.5 mg.	26	Remission
5	L, A	2	500	Prednisone, 5 mg.	3½	Remission
6A	L, A	4	890	—	5½	Remission
6B	L	3	700	Prednisone, 7.5 mg.	2	Dead
7	L, A	4	774	o.p'DDD, 4 gm. Prednisone, 7.5 mg.	1½	Remission

Im Jahre 1966 berichtete HUTTER (24) über den ultima ratio-Einsatz von op'DDD bei 138, zum Teil bereits metastasierten NNR-Karzinomen.

Die Anfangsdosis variierte zwischen 2 - 16 g/d (Abb.8). Zu Therapiebeginn erhielten Erwachsene durchschnittlich 2 - 6 g op'DDD peroral, in 2 - 4 Dosen gleichmäßig über den Tag verteilt. op'DDD wurde solange gesteigert, bis unerwünschte Wirkungen dosislimitierend waren. Durchschnittlich wurden bis zu 8 - 10 g/d vertragen.

Die Therapiedauer schwankte zwischen 28 Tagen und mehr als 2 Jahren; im Mittel lag sie bei 2,5 Monaten.

Bei 75 Patienten untersuchte man den Urin; 62 wiesen vor Therapiebeginn erhöhte Ausscheidungswerte auf, bei 12 von ihnen lagen sie im Normbereich. Bei 43 Patienten reduzierte sich unter der op'DDD-Therapie die stark erhöhte Ausscheidung von 17-Hydroxy- und 17-Ketosteroiden im 24-h-Urin deutlich. Bei 33 Patienten setzte gleichzeitig damit ein Rückgang der endokrinen Symptomatik ein. Verlaufskontrollen ergaben, daß die verminderte Steroidausscheidung zwischen 1,5 und 24 Monate, im Mittel 4,8 Monate, anhielt.

An unerwünschten Wirkungen wurden in 14 % Hautallergien, in 41 % neuromuskuläre und in 83 % gastrointestinale Störungen beobachtet, die jedoch alle nach Dosisreduktion bzw. nach Absetzen der Therapie reversibel waren.

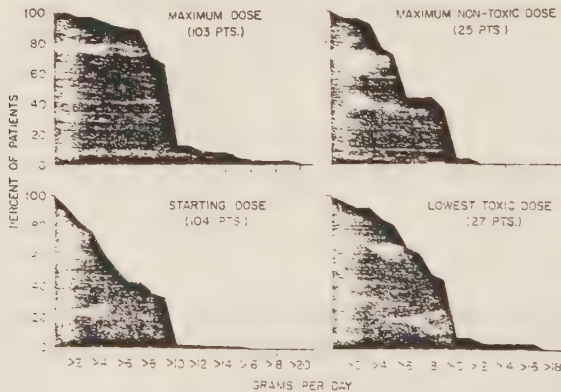


Abb. 8: op'DDD-Dosierung bei Erwachsenen mit NNR-Karzinom: Anfangs- und Höchstdosis sowie niedrigste toxische und höchste nicht toxische Dosierung (nach HUTTER, 1966)

Von 59 Patienten, bei denen die Tumorgröße vor Therapiebeginn bestimmt worden war, wiesen 20 Patienten eine objektive Tumorregression auf. Durchschnittlich begann der Tumor bei einer op'DDD-Dosierung von mehr als 8,1 g/d nach 6 Wochen auf die Therapie anzusprechen. Während der Regression wurde op'DDD im allgemeinen mit 8,5 g/d dosiert. Die mittlere Remissionszeit lag bei 10 Monaten.

LUBITZ (34) therapierte in den Jahren 1965 - 1969 115 NNR-Karzinome mit op'DDD.

89 dieser Patienten waren im Alter von 41 - 60 Jahren. Bei 80 % startete man die op'DDD-Behandlung mit 1 - 6 g/d in mehreren Dosen gleichmäßig über den Tag verteilt. Die Tagesmenge wurde kontinuierlich bis zum Auftreten nicht mehr akzeptabler Nebenwirkungen, bei 72 % auf höchstens 5 - 10 g/d gesteigert. Die Erhaltungsdosis lag zwischen 0,5 - 20 g/d.

Behandelt wurde zwischen 21 Tagen und 36 Monaten, durchschnittlich 4 Monate. 16 % wurden mehr als 1 Jahr und davon 4 % mehr als 2 Jahre therapiert.

Therapieunterbrechungen erfolgten nur dann, wenn sich eine Tumorregression einstellte bzw. unerwünschte Wirkungen auftreten oder die Therapie sich als unwirksam erwies.

85 % von 61 Patienten, bei denen die Steroidausscheidung im 24-h-Urin gemessen wurde, zeigten ab dem 17. Behandlungstag bis um 30 % fallende Werte.

Tumorregressionen wurden bei 32 Patienten zwischen 10 Tagen und 19 Monaten, im Mittel 4 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet. Gleichzeitig damit korrelierte auch der Rückgang der Steroidproduktion. Nur bei 2 Patienten kam es zu einer Verminderung der Steroidwerte ohne Tumorverkleinerung.

Insgesamt reagierten 46 von 75 auswertbaren Patienten

mit hormonaktiven oder -inaktiven NNR-Karzinomen auf die op'DDD-Therapie (Tab. 27 + 28).

Unerwünscht waren vor allem die gastrointestinalen, die neuromuskulären und die dermatologischen Begleiterscheinungen, die bei 83 % aller behandelten Patienten auftraten.

Nach den ersten Anzeichen einer NNR-Insuffizienz verordnete man neben der op'DDD-Therapie eine Steroidsubstitution.

Remissionen dauerten zwischen 1 und 36 Monaten, im Mittel 6 Monate, an.

Tab. 27 und 28: Dosierungsschemata und Wirkungsweise der op'DDD-Therapie bei 115 Patienten (nach LUBITZ, 1973)

Table 27—Mitotane Dosage Studies*								
Dosage, gm/day	Patients Receiving							
	Starting Dosage		Maximum Dosage		Maximum Nontoxic Dosage†		Maintenance Dosage‡	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-2	26	25	0	...	9	20	10	9
3-4	44	41	15	14	13	28	19	17
5-6	15	14	20	18	14	30	31	29
7-8	5	5	19	17	2	5	19	17
9-10	16	15	40	37	7	15	23	21
11-16	0	...	12	11	1	2	6	6
17-18	0	...	0	...	0	...	0	...
19-20	0	...	3	3	0	...	1	1
Total	106	100	109	100	46	100	109	100

*Not all patients could be analyzed for each parameter, thus the variation in total numbers of patients.

†Highest dosage tolerated without symptoms of poisoning.

‡Dosage used for the longest period of treatment.

Table 28 -Response to Mitotane		
Category	Patients Responding	
	No.*	%
Measurable disease response	46/75	61
Overall clinical response	54/100	54
Steroid excretion response	52/61	85
Adverse reactions	91/109	83
Alive at data-cutoff date	55/99	56
Atrophy of contralateral adrenal†	15/18	83

*Not all cases could be analyzed for each parameter, thus the denominators vary (representing the size of the population evaluated).

†May be due to the massive hormonal secretion of the tumor or to metastases or to both.

Die Überlebenszeit von 34 Respondern betrug durchschnittlich 6,5 Monate. 12 weitere Responder überlebten im Mittel 11 Monate.

24 von 29 Nonrespondern überlebten durchschnittlich zwei Monate, 5 drei Monate lang.

NADER (40) diagnostizierte zwischen 1950 - 1983 51 hormonaktive und 26 hormoninaktive NNR-Karzinome.

Insgesamt erhielten 49 Patienten op'DDD. Davon waren 47 mit folgendem Ergebnis auswertbar:

4 Teilremissionen

5 "no change"

38 Therapieversager.

Über Dosis, Dauer und Nebenwirkungen der Chemotherapie, sowie über ihre Remissionszeiten bzw. die Überlebenszeiten der mit op'DDD behandelten Patienten wird nichts berichtet.

Im Jahre 1984 veröffentlichte VAN SLOOTEN (50) die Ergebnisse von 34, mit op'DDD behandelten, aber bereits metastasierten NNR-Karzinomen.

Die Patienten waren zwischen 20 - 70 Jahre alt, mit Schwerpunkt bei 46,6 Jahren. Es handelte sich um 19 Frauen und 15 Männer. Das Verhältnis hormonaktiver zu hormoninaktiven Tumoren betrug 1 : 1:

32 Patienten waren chirurgisch vorbehandelt worden. Um eine optimale op'DDD-Resorption zu erlangen, wurde diese Substanz entweder mit Milchpulver oder mit einer Öl-Emulsion vermischt und 4x täglich verabreicht.

Während der Erhaltungstherapie gab man op'DDD in Tablettenform. 12 Stunden nach Einnahme bestimmte man den op'DDD-Serumspiegel. In Abhängigkeit von seiner Höhe teilte man die Patienten in die Gruppe A ($\geq 14 \mu\text{g/ml}$) oder B ($\leq 10 \mu\text{g/ml}$) ein.

Um einen Serumspiegel von $14 \mu\text{g/ml}$ zu erreichen, thera-

pierte man zwischen $2,8 \pm 1,3$ Monate.

Stiegen die op'DDD-Serumwerte auf über $20 \mu\text{g/ml}$ an, konnte graduell die Zunahme von neuromuskulären Nebenwirkungen beobachtet werden; bei Serumwerten über $30 \mu\text{g/ml}$ wurden diese unerträglich.

7 Patienten reagierten mit einer Hypercholesterinämie, 6 mit einer Gynäkomastie. Sechsmal trat eine NNR-Insuffizienz ein, welche mit Dexamethason (1 mg/d) und Fluorocortison behandelt werden mußte.

Unter op'DDD sank das im Serum gebundene, nicht hingegen das freie Thyroxin ab. Ursächlich dafür ist eine Änderung des Hormontransports im Plasma.

7 von 8 Patienten der Gruppe A erreichten eine objektive Tumorregression. Bei 2 von ihnen lag der op'DDD-Serumspiegel über einen längeren Zeitraum sogar zwischen $25 - 30 \mu\text{g/ml}$.

21 der 26 Nonresponder erzielten niemals Serumspiegel über $10 \mu\text{g/ml}$.

Bei 3 Patienten, die alle der Gruppe A zugeordnet waren, kam es zur Vollremission.

Die Überlebenszeiten der Gruppe A waren deutlich länger als die der Gruppe B (Abb. 9).

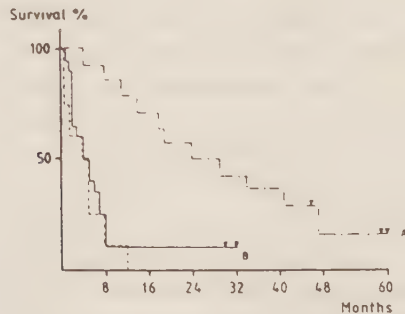


Abb. 9: Überlebenszeiten der Patienten aus Gruppe A und B in Monaten nach Beginn der Chemotherapie (nach VAN SLOOTEN, 1984)

11 Patienten der Gruppe A überlebten durchschnittlich 26,5 Monate. 3 weitere sind erscheinungsfrei. Ihre Überlebenszeit seit Diagnosestellung beträgt 47, 126 bzw. 165 Monate.

In Gruppe B starben 18 der 20 Patienten innerhalb von 8 Monaten. Nur 2 Patienten lebten mehr als 20 bzw. 32 Monate nach Chemotherapiebeginn.

2.7.2.2 Polychemotherapie

Folgende Polychemotherapien waren bei der Behandlung einzelner NNR-Karzinome unwirksam:

- Cyclophosphamid und Adriamycin (15, 25)
- 5-Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid (33)
- Cyclophosphamid, Vincristin, MethylCCNU und Bleomycin (43)
- Adriamycin und Streptozotocin (18)
- Vinblastin und Melphalan (18)
- 5-Fluorouracil und Hydroxyharnstoffe (18)
- 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und CCNU (18)
- Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (18)
- 5-Fluorouracil, Aktinomycin D und Vincristin (20)
- Adriamycin, Vincristin und Cyclophosphamid (20, 22)
- Vincristin und Aktinomycin D (1)

Nur 4 Autoren können über erfolgreiche Kombinationsbehandlungen, jedoch auch nur bei Einzelpersonen, berichten (Tab. 28).

Diese Therapien werden im nachfolgenden kurz beschrieben.

LEWINSKY (32) erzielte mit nachfolgendem Therapieschema bei einem NNR-Karzinom, welches bereits chirurgisch und strahlentherapeutisch (Dosis: 4896 r in 52 Tagen) vorbehandelt war, eine Partialremission.

Juni - Dez. 1971

Cyclophosphamid	0,5 - 1 mg, i.v., wöchentlich
Vincristin	0,5 mg, i.v., wöchentlich

März - Mai 1972

Methotrexat	50 mg, i.v. unterschiedliche Intervalle
-------------	--

Juni 1982

5-Fluorouracil	300 mg, i.v. 2 Zyklen
----------------	--------------------------

ab Juli 1982

op'DDD	8 g/d, p.o.
Dexamethason	2 mg/d, p.o.

Bereits nach zweimaliger 5-Fluorouracilgabe entstand eine Duodenum-Colon-Fistel, die operativ entfernt werden mußte. Deswegen wurde diese Chemotherapie gestoppt und mit op'DDD weiterbehandelt.

Verlaufskontrollen des Cortisolplasmaspiegels zeigten einen deutlichen Rückgang von 47 µg% auf 6 µg%.

Die Ausscheidung der 17-Hydroxysteroiden im Urin betrug im Juni 1972 16 mg/24 h.

Seit Diagnosestellung überlebte die Patientin 6 Jahre.

Genauere Angaben zu diesem Fall werden nicht gemacht.

FRIEDMAN (11) berichtet 1979 über eine 4,5 Monate anhaltende Teilremission bei einem NNR-Karzinom. Methotrexat, 5-Fluorouracil und Leucoverin wurden wie folgt dosiert:

Methotrexat	150 mg/m ² , i.v. Bolus + 90 mg/m ² , i.v. Tag 1 Inf. über 3 Std.
5-Fluorouracil	1 g/m ² , i.v. Tag 1 Inf. über 24 Std.
Leucoverin	25 mg/m ² , qid Tag 2 - 4
5-Fluorouracil	350 mg/m ² , i.v. Bolus Tag 2 - 4

An Nebenwirkungen traten Photosensibilität, Übelkeit und Mukositis auf.

Einzelheiten über den Therapieverlauf werden nicht berichtet.

OSTUNI (42) beschreibt 1975 die Vollremission eines NNR-Karzinoms, welche er postoperativ chemotherapeutisch bei einer 17jährigen Patientin erzielte.

op'DDD wurde täglich eingenommen, 5-Fluorouracil gab man in 3-4wöchigen Intervallen intravenös. Bereits im 4. Behandlungsmonat stellte man eine deutliche Tumorgression fest, sowie die wesentliche Verbesserung des klinischen Zustandes.

Nach fünf 5-Fluorouracilinjektionen traten allerdings erste Anzeichen einer NNR-Insuffizienz auf, welche die Substitution von Prednison 10 mg/d und Fluorhydrocortison 0,1 mg/d erforderlich machten.

Die Chemotherapie wurde nach einer Gesamtdosis von 469 g

op'DDD und 22,4 g 5-Fluorouracil abgesetzt. In der Folgezeit erhielt die Patientin nur die Cortisonsubstitution.

Jahrelang durchgeführte Verlaufskontrollen ergaben nie ein erneutes Tumorwachstum, alle Laborparameter waren stets normal.

9 Jahre nach Chemotherapiebeginn verstarb die Patientin an einer Tablettenvergiftung. Autoptisch konnten weder makroskopisch noch mikroskopisch Anhaltspunkte für ein NNR-Karzinom gefunden werden.

VAN SLOOTEN (51) behandelte 9 Frauen und 2 Männer, im Alter von 18 - 56 Jahren, mit NNR-Carcinom nach dem CAP (Cyclophosphamid, Adriamycin und Cisplatin)-Schema (Abb. 10).

4 Patienten hatten einen hormonaktiven Tumor.

7 Primärtumoren wurden reseziert, vier waren inoperabel. Postoperativ rezidierte das Karzinom viermal.

Bei fast allen Patienten lagen entweder Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen vor.

Vorausgehend war die Strahlentherapie einmal, op'DDD zweimal ohne Erfolg.

Cyclophosphamid	600 mg/m ² , i.v.
Adriamycin	40 mg/m ² , i.v.
Cisplatin	50 mg/m ² , i.v.

Wiederholung	alle 22 Tage, falls keine hämatologischen bzw. nephrologischen Kontraindikationen bestehen
--------------	--

Abb. 10: CAP-Schema (VAN SLOOTEN, 1983)

Vor und nach der Chemotherapie achtete man besonders auf die gute Hydratation der Patienten. Die Behandlung wurde bei Tumorprogression abgebrochen.

Das Therapieergebnis ergab zwar keine Vollremission, jedoch 2 Teilremissionen von 6 und 9 Monaten. Die eine wurde bei einem nur teilresezierten, die andere bei einem bereits in Leber und Lunge metastasierten NNR-Karzinom erreicht.

Bei 4 Patienten beobachtete man eine Tumorstabilisation für 4 - 10 Monate, bei 2 Patienten hielt diese weniger als 3 Monate an.

3 Patienten verstarben nach nur einem Zyklus, 2 Monate nach Therapiebeginn.

An unerwünschten Wirkungen sah man einmal eine Myelosuppression mit anschließendem septischen Schock und zweimal eine Granulozytopenie. Alle Patienten litten an leichter Übelkeit, Erbrechen und Alopezie, sowie an einer mild verlaufenden Nephrotoxizität. Bei 2 Patienten trat nach 12 bzw. 15 Adriamycingaben eine Kardiomyopathie auf, welche die weitere Anwendung dieses Zytostatikums verbot.

Die mediane Überlebenszeit der gesamten Gruppe lag bei 10 Monaten mit einer Streubreite von 2 - 25 Monaten.

Patienten mit Teilremissionen überlebten nach Therapiebeginn 18 bzw. 23 Monate. Bei den vier Patienten mit der länger anhaltenden Tumorstabilisation registrierte man eine Überlebenszeit von 5, 8, 17 und 25 Monaten.

Keiner der Patienten hatte zu dieser Chemotherapie zusätzlich noch ein anderes Zytostatikum erhalten. Eine Korrelation zwischen Hormonspiegeln und Tumorprogression bzw. -regression konnte nicht beobachtet werden.

Unerwartete Nebenwirkungen traten unter dieser Therapie bei keinem der Patienten auf.

Tab. 29: Angewandte Polychemotherapien bei NNR-Karzinomen

AUTOR	LIT.	JAH	PAT.	OP	BESTR.	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMISSION CR / PR	REMISSIONS- DAUER IN MONATEN	ÜZ
LEWINSKY	(32)	1970	1	+	+	CYC VCR dann: MTX dann: 5-FU dann: opDDD Dexa- methason	24 24 ? 2	- - ? -	1 ? 2	72
OSTUNI	(42)	1975	1	+	-	Dosis ?; Stop nach ins- gesamt 469 g; Dosis ?; alle 3-4 Wochen; Stop nach insg. 22,4 g; Dosis? Dosis ?	? ?	- -	1 -	120
ANDLER	(1)	1978	1	+	-	VCR Aktino- mycin D				11 Tage
FRIEDMAN	(11)	1979	1	-	-	MTX 5-FU L 5-FU	150 mg/m ² , i.v. Bolus, + 90 mg/m ² , i.v. Inf. über 3 Std. Tag 1 1 g/m ² , i.v., Inf. über 24 Std., Tag 1 25 mg/m ² , qid, Tag 2-4 350 mg/m ² , i.v., Bolus, Tag 2-4	- -	1 4,5	?

AUTOR	LIT.	JAH R	PAT.	OP	BESTR.	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	REMISSION CR / PR	REMISSIONS DAUER IN MONATEN	ÜZ	
HAQ	(18)	1980	1	+	-	opDDD dann: COMB-Schema: Dosis ? (CYC, VCR, MTX, BLE) VBL Melphalan	? ? ?	- 1 -	? ? -	? ? ?	
HOGAN	(22)	1980	1	+	-	CYC ADR VCR	? ? ?	- ? ?	- 6-8 max. 25	18, 23	
VAN SLOOTEN	(51)	1983	11	+	1x	CYC ADR CIP					
							Wiederholung: alle 22 Tage				

2.7.3 Diskussion

Nebennierenrindenkarzinome sind hochmaligne, sehr seltene Tumoren mit schlechter Prognose. Jedes Alter kann betroffen sein. Eine Morbiditätshäufung findet man im 1. und im 5. - 7. Lebensjahrzehnt (8, 9, 12, 20). Entgegen früheren Daten (25, 32) ist die Erkrankung bei Frauen nicht häufiger als bei Männern und hormoninaktive Karzinome sind zahlreicher als hormonaktive, vermutlich eine Folge der zunehmenden Erkennung hormonell stummer Tumoren mittels Sonographie und Computertomographie (9, 40).

Von den therapeutischen Maßnahmen ist die radikal-chirurgische Entfernung eines resezierbaren Nebennierenrindenkarzinoms das einzige kurative Verfahren. Nach neueren Untersuchungen führte der Versuch einer Radikaloperation zu statistisch signifikant besseren Ergebnissen als eine palliative Resektion (20). Häufig sind diese Karzinome bei Diagnosestellung jedoch inoperabel. Dann stehen Bestrahlung und Chemotherapie zusätzlich als Palliativmaßnahmen zur Verfügung (28, 30, 33, 40, 50, 51).

Der Wert einer postoperativen Bestrahlung ist umstritten (27). Bei 4 von 10 Patienten kam es nach Bestrahlung zu einer Tumorrückbildung, die mehr als 6 Monate anhielt (9), während in einer anderen Untersuchungsreihe nur bei 6 von 12 Patienten ein palliativer Effekt, jedoch keine Lebensverlängerung erreicht werden konnte (30). Kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

Substanzen, welche die Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde hemmen, wie Metopyron, Aminogluthetimid und Ketokonazol, führten nur zu einer Abnahme der biologisch aktiven Hormonspiegel in einzelnen Fällen, hatten

jedoch keinen zytostatischen Effekt auf die Carzinomzellen der Nebennierenrinde (12, 35, 41, 52).

Der Einsatz einer Reihe von Zytostatika, allein oder in Kombination, ist vorwiegend nur in Einzelfällen untersucht worden. Bis auf einige Ausnahmen waren alle erfolglos (18, 42, 46, 51).

Das bisher am erfolgreichsten angewandte Zytostatikum ist hier op'DDD (1,1 di-chloro-2(o-chlorphenyl)-2(p-chlorphenyl)) (48). Systemische Untersuchungen ergaben, daß diese Substanz in den Nebennierenrinden die adrenale Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase und damit die Bildung von NADPH als essentiellen Faktor für Hydroxylierungsreaktionen bei der Steroidbiosynthese hemmt. Zusätzlich wirkt op'DDD zytolytisch auf die Nebennierenrindenzellen (41).

Die klinische Behandlung war mit op'DDD nach mehreren Studien an einem größeren Patientengut unterschiedlich erfolgreich (5, 24, 34, 40).

HUTTER 824) erreichte im Jahr 1966 bei 70 % von 138 Patienten mit hormonaktiven Nebennierenrindenkarzinomen einen 50 %igen Abfall der erhöhten Hormonwerte im Urin. 34 % zeigten eine objektive Tumorregression, die im Mittel nach 6 Wochen erkennbar wurde und durchschnittlich 10 Monate anhielt.

Die 2. Studie erschien 1973 von LUBITZ und ergab bei 115 Patienten ein noch besseres Ergebnis. In 89 % reduzierte sich die erhöhte Hormonsekretion, bei 61 % der Patienten regredierte der Tumor. In neueren Untersuchungen mit meist geringeren Fallzahlen konnten diese guten Ergebnisse nicht bestätigt werden (30, 40, 50). Die mittlere, in der Regel einigermaßen verträgliche Dosierung beträgt 6 - 10 g/Tag p.o.. Die Dosis muß aber vertretbaren toxischen Nebenwirkungen angepaßt werden. Bei guter Verträglichkeit kann sie bis zum Erreichen

noch vertretbarer, unerwünschter Wirkungen gesteigert werden (19, 21, 22, 47).

Dosislimitierend waren vor allen Dingen gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen sowie die ZNS-Toxizität mit Dysarthrie, Ataxie und Verwirrungszuständen. Letztere wurden besonders schwer, wenn die op'DDD-Plasmakonzentration 20 µg/ml überstieg. Bei Konzentrationen über 30 µg/ml wurden die Symptome im allgemeinen unerträglich. Diese Nebenwirkungen waren jedoch reversibel. Unerwünschte Wirkungen in Leber, Nieren und Knochenmark wurden nicht beobachtet (4, 11, 16, 39, 47, 48, 50).

Da bei Ansprechen auf diese Therapie auch mit Zerstörung von normalen Nebennierenrindenzellen zu rechnen ist, muß zur Vermeidung einer primären Nebenniereninsuffizienz eine Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden und eventuell auch mit Mineralokortikoiden durchgeführt werden (9, 50, 51).

Die höchste Plasmakonzentration ist 3 - 4 Stunden nach op'DDD-Einnahme meßbar. Nach 12 Stunden liegt eine ausgewogene Verteilung zwischen Plasma und Gewebe vor, wobei jedoch Fettgewebe op'DDD besonders anreichert. Selbst 3 - 4 Wochen nach Therapieende ist op'DDD im Plasma noch nachweisbar (39).

Zur Verlaufskontrolle eignen sich folgende Laborbestimmungen:

Im 24-h-Urin:	Im Serum:
- freies Cortisol	- Testosteron
- 17-Hydroxykortikosteroide	- Dehydroepiandrosteron-
- 17-Ketogenic-Steroide	sulfat (DHEAS)

Die Bestimmungen von Δ_4 -Androstendion und von Östrogenen (Östradiol, Östron, Gesamtöstrogene) im Serum oder Urin sind selten erforderlich (20, 36, 50).

In neuerer Zeit wurde beobachtet, daß Tumorregressionen

häufig mit op'DDD-Serumkonzentrationen korrelieren. Bei Serumspiegeln unter 10 µg/ml zeigten sich Nebennierenrindenkarzinome mit einer einzigen Ausnahme therapieresistent. War der Serumspiegel jedoch höher als 14 µg/ml, so traten gehäuft Tumorregressionen auf (50). Wurde die op'DDD-Therapie bei Tumorregression unterbrochen, konnte man bald darauf den Tumor erneut wachsen sehen, parallel zum Anstieg der Steroide im 24-h-Urin (47). Wiederholte Therapieansätze waren weniger wirksam. Deshalb wird die kontinuierliche Einnahme von op'DDD bis zur Tumorprogression empfohlen (21, 47). Die Überlebenszeiten bei den Nebennierenrindenkarzinomen variierten sehr stark. Unbehandelt überlebten bereits metastasierte Karzinome durchschnittlich 3 Monate. Bei Therapieversagen mit op'DDD bzw. bei op'DDD-Serumspiegeln unter 10 µg/ml betrug die Überlebenszeit 4,5 Monaten. Responder überlebten mit 26,5 Monaten deutlich länger (4, 22, 26, 46, 50).

Zur Therapie sind folgende Induktionsschemata zu empfehlen:

Trotz der bisher geringen Erfolgsergebnisse sollte bei inoperablen Nebennierenrindenkarzinomen die Therapie mit Aminogluthetimid wegen seiner geringen Begleiterecheinungen begonnen werden.

Aminogluthetimid	500 - 750 mg/m ² , p.o.	pro Tag
	fortlaufend	

Schema für die einschleichende Dosierung mit Aminogluthetimid per os:

Tag	morgens	mittags	abends	22 Uhr
1- 3	-	-	125 mg	125 mg
4- 6	-	125 mg	125 mg	250 mg
7- 9	125 mg	125 mg	250 mg	250 mg
9-12	125 mg	250 mg	250 mg	250 mg
danach	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg

- Substitution mit 25 mg/Tag, p.o., Hydrocortison (morgens) und Fludrocortison 0,1 mg/d, p.o. (morgens)

- Mindesttherapiedauer 6 Wochen

- Cave: Dosissteigerung erforderlich bei Tachyphylaxie

- Cave: Hypothyreose (Kontrolle von T_3 , T_4)

Spricht Aminogluthetimid nicht an, gibt man op'DDD.

OP'DDD	1 g/d, p.o.	Tag 1 - 3
	2 g/d, p.o.	Tag 4 - 7

- Wöchentliche Steigerung der Tagesdosis um jeweils 1 g bis zum Auftreten erheblicher Nebenwirkungen, danach Dosisreduktion bis zur Dauerdosis mit akzeptabler Verträglichkeit (in der Regel 6 - 10 g/d); op'DDD ist in Dünndarm-löslichen Kapseln besser verträglich.

- Cortisol-Substitution mit 25 mg Hydrocortison und 0,05 - 0,1 mg Fludrocortison (p.o./d; morgens)

- Mindesttherapiedauer 6 Wochen

Spricht das Nebennierenrindenkarzinom auch auf op'DDD nicht an, so kann entweder Cisplatin allein oder kombiniert mit Adriamycin und Cylophosphamid (CAP-Schema) angewandt werden. Mit beiden Schemata wurden nach verborglicher Vorbehandlung mit Aminogluthetimid und op'DDD in Einzelfällen Erfolge erzielt (46, 51).

Cisplatin-Monotherapie

Cisplatin	100 mg/m ² , i.v.	Tag 1
	Wiederholung alle 22 Tage	

CAP-Schema (VAN SLOOTEN, 1983):

Cyclophosphamid	600 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Adriamycin	50 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Cisplatin	50 mg/m ² , i.v.	Tag 1
	Wiederholung alle 22 Tage	

2.8 CHEMOTHERAPIE MALIGNER NEBENNIERENMARKTUMOREN

2.8.1 Maligne Nebennierenmarktumoren

Maligne Phäochromozytome treten mit einer jährlichen Inzidenz von circa 0,1 pro 100.000 Einwohner auf. Die Angaben über den Anteil maligner Tumoren unter den Phäochromozytomen schwanken zwischen 1 - 19 %, bei extrarenal lokalisierten sogar um 30 % (5, 6, 10, 16).

Bei KÄSER (11), REMINE (21) und SAHPIRO (24) waren überwiegend Frauen betroffen. Im Gegensatz dazu waren bei

PALMIERI (19) und SCOTT (23) die Geschlechter gleich verteilt, während bei MAHONEY (15) die Männer überwo-gen. KÄSER beschreibt ferner das gehäufte, familiäre Vorkommen (11).

Maligne Phäochromozytome können in jedem Alter auftreten, bevorzugen jedoch die 5. Lebensdekade (19, 20, 23).

Der Anteil der malignen Tumoren unter den Phäochromozytomen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben (9, 14, 22). Dabei spielen divergierende Malignitätskriterien eine große Rolle. Nicht beweisend für die Malignität sind bei diesen Karzinomen Rezidive, Mitosen, Riesenzellen, Kernpleomorphie und lokal in Blutgefäße infiltrierendes Wachstum. Erst der klinische und histologische Nachweis eines ausgeprägten, infiltrativen Wachstums bzw. einer Metastasierung kennzeichnen den malignen Prozeß (12, 14, 15, 16, 22, 23). MELEIROS verglich benigne mit malignen Phäochromozytomen und stellte fest: Maligne Karzinome sind wesentlich größer als benigne, haben ausgedehnte, konfluierende Nekrosen und weisen häufig kleine Karzinomzellen auf (17). Eine etablierte Stadieneinteilung liegt bei diesen Karzinomen nicht vor. Klinisch unterscheidet man radikal von nicht radikal operablen Karzinomen.

Die Lokalisation des malignen Phäochromozytoms, insbesondere bei extrarenaler Lage bzw. bei Metastasierung bereitet häufig Schwierigkeiten. Folgende Verfahren ermöglichen in neuerer Zeit die exakte Lagebestimmung: Sonographie, Computertomographie (90 % Sensivität), Kernspintomographie, ¹³¹J-MIBG-Szintigraphie (80 % Sensivität), Angiographie und selektive Plasmakatecholaminbestimmungen (16, 24, 25).

Labordiagnostisch sind folgende Parameter im Plasma und Urin von Bedeutung (16):

Im Plasma:

- Dopamin

Im Plasma und Urin:

- Noradrenalin
- Adrenalin
- Norepinephrin
- Epinephrin

Im 24-h-Urin:

- Vanillinmandelsäure (VMA)
- Homovanillinsäure (HVA)
- Metanephrine

Zum Screening bestimmt man die Vanillinmandelsäure qualitativ oder quantitativ zusammen mit den Metanephri-nen, Normetanephri-nen sowie den Gesamtkatecholaminen im 24-h-Urin. Nur in Ausnahmefällen ist die zusätzliche Be-

stimmung der Tumormarker Adrenalin und Noradrenalin im Plasma notwendig (3, 5, 6, 14, 15, 20, 23, 24, 26). Tumorgroße und klinische Symptomatologie stehen auch hier in enger Korrelation (12).

Literaturangaben über die Prognose schwanken zwischen extrem kurzen Verläufen von nur wenigen Monaten bis zu Überlebenszeiten von Jahrzehnten (14, 15, 19, 24). Kriterien für langsame bzw. rapide Tumorverläufe sind bis jetzt noch nicht bekannt (15). Im allgemeinen wachsen diese indolenten Karzinome jedoch sehr langsam (8, 17, 26). Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt bei lokal begrenzten Karzinomen durchschnittlich 9,18 Jahre (0 - 33 Jahre), bei bereits metastasierten 3,71 Jahre (0 - 18 Jahre) (24). Patienten mit Lungenmetastasen überleben im allgemeinen nur 1 - 2 Jahre (14, 17, 24).

Metastasen finden sich vorwiegend im Skelett, der Leber, den regionalen Lymphknoten und in der Lunge. Seltenere sind sie in der Pleura, dem Peritoneum, dem ZNS und den distanzierten Lymphknoten lokalisiert.

Zwischen der Primärtumorentfernung und dem Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen werden im Mittel 4,5 bzw. 5,8, aber auch 8 Jahre angegeben (14, 21). Wegen der späten Metastasierungs- und Rezidivierungsmöglichkeit sowie einer möglichen Umwandlung benignen in maligne Tumoren ist eine engmaschige Überwachung aller Phäochromozytompatienten bis zu 15 Jahren für die Prognose von entscheidender Bedeutung (14, 15, 21).

2.8.2 Chemotherapie maligner Nebennierenmarktumoren

28.2.1 Monotherapie

Bisher beschrieben die Monochemotherapie maligner Phäochromozytome nur JOSEPH 1967, HAMILTON 1977 und FELDMANN 1983 (6, 8, 9) (Tab. 30).

JOSEPH berichtet über die Behandlung eines extrarenalen gelegenen, bereits metastasierten Phäochromozytoms mit Cyclophosphamid (9).

Vorausgegangen ist die Entfernung des Primärtumors mit anschließenden Bestrahlungen der Skelettmetastasen.

Präoperativ erhielt der 33jährige Patient 5 mg Phenyl-
epinephrin in 5 %iger Dextroselösung.

Da trotz dieser Maßnahmen die Skelettmetastasierung,
begleitet von erheblichen Knochenschmerzen, fortschritt
und die Hypertonie (210/110 mmHg) sich kontinuierlich
verschlechterte, setzte man nach 18 Monaten Cyclophos-
phamid wie folgt ein:

Cyclophosphamid:

Initialdosis	186 mg/d,	p.o.	Tag 1 - 15
Erhaltungsdosis	50 mg/3x d,	p.o.	ab Tag 15

Bereits nach 14 Tagen besserte sich die Symptomatik er-
heblich. Der Blutdruck fiel auf 140/90 mmHG ab (Abb.11).

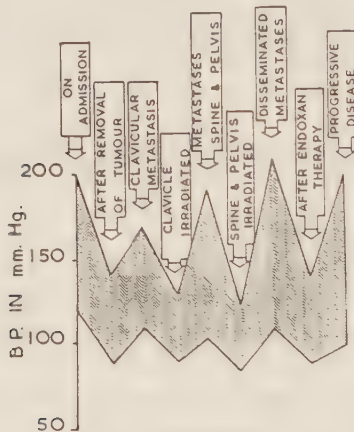


Abb. 11: Auswirkungen der verschiedenen Therapiemaß-
nahmen auf den Blutdruck (JOSEPH, 1967)

Zusammen mit einer antihypertensiven Behandlung wurde die Erhaltungsdosis über 9 Monate ambulant weiter verordnet. Dabei entwickelte sich eine refraktäre Anämie, die periodische Bluttransfusionen erforderlich machte. Kopf- und Knochenschmerzen sowie der Blutdruck nahmen ständig zu.

Zur Zeit der Berichterstattung lebte der Patient noch. Seit Diagnosestellung waren 21 Monate vergangen.

HAMILTON (8) berichtet 1977 über zwei Streptozotocineinsätze bei malignen Phäochromozytomen.

Ein 41jähriger Patient mit inoperablem, bereits in Lunge und Skelett metastasiertem Phäochromozytom, Hypertonie (250/180 mmHG), stark erhöhten VMA-(57-120 mg) und Norepinephrinkonzentrationen (6388-8637 g) im 24-h-Urin, sowie einer Anfang November 1973 durchgeführten Laminektomie zur Rückenmarksdekompression (T 8-9), erhielt ab Mitte November 1973 folgende Streptozotocin-Behandlung:

Streptozotocin	1,54 g, i.v. 1 x wöchentlich
	Infusionsgeschwindigkeit 100 mg/min

Wie bisher kamen täglich 50 mg Phenoxybenzamin und 40 mg Propanolol hinzu.

Streptozotocin wurde ausgezeichnet vertragen.

Leber-, Nieren- und Pankreasfunktionen (Glucose) veränderten sich ebensowenig wie das Blutbild. Der Blutdruck sank auf einen Mittelwert von 145/95 mmHg ab.

Wöchentliche Kontrollen der VMA im 24-h-Urin zeigten

jedoch unter dieser Therapie keine Verbesserung (Abb. 12). Die Röntgenkontrollaufnahme des Thorax nach 7 Zyklen wies eine Progression der Skelettmastasen aus.

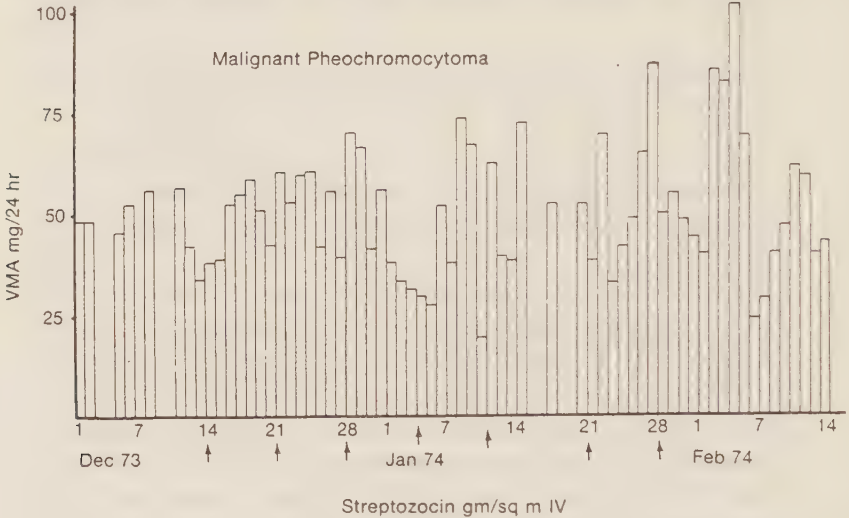


Abb. 12: Verlauf der VMA-Konzentrationen im 24-h-Urin unter der Streptozotocinbehandlung (HAMILTON, 1977)

Da der Tumor progredierte, und sich der Zustand des Patienten zunehmend verschlechterte, wurde die Chemotherapie abgebrochen. Der Patient verstarb 9 Monate nach Chemotherapiebeginn und 19 Monate nach Diagnosestellung.

Die 2. Patientin, eine 28jährige Frau, war 1966 an einem suprarenalen Phäochromozytom operiert worden. Der anschließend diagnostizierte renovaskuläre Hochdruck

machte eine linksseitige Nephrektomie erforderlich. Nach 7jähriger Beschwerdefreiheit entdeckte man dann im Oktober 1973 bei einer Kontrolluntersuchung eine erhöhte VMA-Ausscheidung im 24-h-Urin, eine Hypertonie (160/120 mmHg) und einen großen vaskulisierten Tumor im linken Nierenbecken, der, wie sich bei einer Explorationslaparatomie herausstellte, bereits mit dem Magen, der Leber und der Arteria coeliaca verwachsen war. Postoperativ behandelte man die Hypertonie zunächst 2x täglich mit 10 mg Phenoxybenzamin. Ab Januar 1974 setzte man Streptozotocin wie folgt ein:

Streptozotocin 1,5 g, i.v. 1 x wöchentlich
Infusionsgeschwindigkeit 100 ml/min

Auch bei dieser Patientin traten unter der Streptozotocintherapie keine wesentlichen Nebenwirkungen auf. Wöchentliche Kontrollen von VMA und Norepinephrin im 24-h-Urin zeigten jedoch eher eine Verschlechterung unter dieser Therapie an (Abb. 13). Deswegen wurde auch hier die Behandlung abgebrochen. Seit Therapieende entwickelten sich zunehmend Lungenmetastasen. Die Überlebenszeit dieser Patientin betrug seit Diagnosestellung mehr als 8 Jahre.

FELDMAN (6) therapierte einen 58jährigen Mann mit metastasiertem Phäochromozytom ebenfalls mit Streptozotocin. Der Chemotherapie waren im September 1980 die operative Entfernung des Primärtumors mit operationsbegleitender Hypertoniekrise, die trotz sofortigen Einsatzes von Phenoltamin, Phenoxybenzamin und Propanolol während 48 Stunden kaum beherrscht werden konnte, vorausgegangen.

Es folgte eine 6monatige Nachbehandlung mit 30 mg Phenoxybenzamin und 40 mg Propanolol pro Tag.

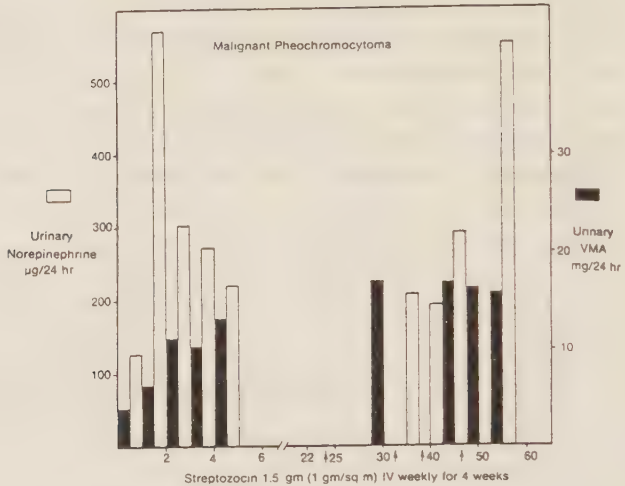


Abb. 13: VMA- und Norepinephrinkonzentrationen im 24-h-Urin während einer 4-wöchigen Streptozotocintherapie (HAMILTON, 1977)

Da trotz dieser Behandlung die Homovanillinsäure (HVA) und die VMA (max.: 350 mg) im 24-h-Urin, sowie die Katecholamine und die Norepinephrine im Plasma und Urin ganz erheblich anstiegen, wurde im April 1981 folgendes Streptozotocin-Schema angewandt:

Streptozotocin 2 g/1 x monatlich, i.v.
 in 500 ml physiologischer NACL-
 Lösung über 4 Stunden

Die einzigen unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit und Erbrechen eine Stunde vor bis 4 Stunden nach Infusionsende. Die Prophylaxe mit Prochlorperazinmoleat linderte diese Beschwerden.

1 Monat nach der ersten Streptozotocininfusion war der Krankheitszustand des Patienten noch unverändert. Nach 2 Zyklen hingegen konnte eine deutliche klinische und biochemische Besserung beobachtet werden, die bis Oktober 1982 anhielt. HVA war bis auf Normwerte, VMA auf 79 % des Ausgangswertes abgesunken (Abb. 14).

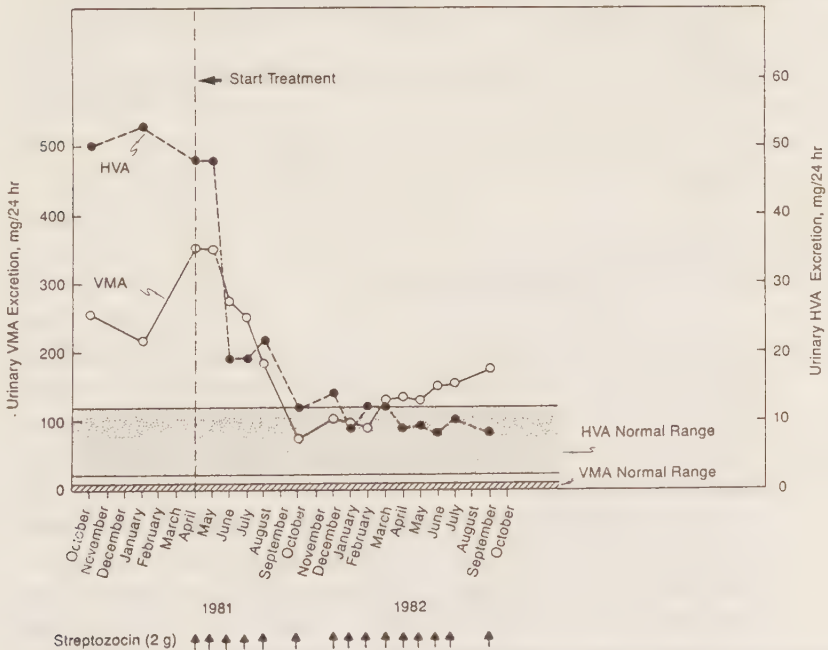


Abb. 14: Therapieeffekt der monatlichen Streptozotocininfusionen auf die Ausscheidung von HVA und VMA im 24-h-Urin (FELDMAN, 1983)

Katecholamine und Norepinephrine im Plasma und Urin fielen ständig ab. Auch der Dopaminspiegel im Plasma sank deutlich. Im Computertomogramm der Leber stellte man eine 50 %ige Reduktion der Metastasen sowie eine Verkleinerung der Lebergröße von 22 cm auf 18 cm fest. Das Computertomogramm des Abdomens wies allerdings nur eine 25 %ige Verminderung des Tumors auf.

Zusammen mit dem beeindruckenden Rückgang der Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin kehrte der Appetit des Patienten zurück, so daß er in der Folgezeit 17 kg zunahm.

Zwischen April 1981 und Oktober 1982, dem Zeitpunkt der Berichterstattung, erhielt der Patient 15 Streptozotocininfusionen.

Seine Überlebenszeit seit Diagnosestellung betrug bis dahin 24 Monate.

Eine Begründung für den Therapieausfall im Oktober und Dezember 1981 sowie im September 1982 fehlt.

2.8.2.2 Polychemotherapie

Seit 1970 setzten erst 10 Autoren eine Polychemotherapie bei der Behandlung maligner Phäochromozytome ein (Tab. 31) (2, 4, 5, 13, 14, 18, 21, 22, 23, 26).

MOLONEY (18) behandelte 1966 ein bereits in Lungen und Skelett metastasiertes Phäochromozytom mit Thiotepe. 1950 waren bei dem damals 26jährigen Patienten Kopfschmerz und Schwächegefühl nach dem morgendlichen Wasserlassen aufgetreten. Erst im September 1961 entdeckte man neben einer Hypertonie auch einen Blasentumor, der im November operiert und als "Leiomyosarkom" identifiziert worden war.

Wegen multipler Metastasierung in den verschiedensten

Knochenabschnitten, begleitet von erheblichen Schmerzen, erhielt der Patient in den Jahren 1962 - 1964 zahlreiche ⁶⁰-Kobaltbestrahlungen, welche zumindest seine Schmerzen lindern konnten. Im Juni 1963 gab man zusätzlich folgende Chemotherapie:

Thiotepa	30 mg, i.m.	1 x wöchentlich
	Dauer 7 Wochen	

Unter dieser Therapie ließen die Schmerzen nach, die Metastasen allerdings progredierte. Neu aufgetretene Lungenmetastasen behandelte man im März 1964 mit einer einmaligen Gabe von

Nitrogen mustard	30 mg, i.v.
------------------	-------------

ohne Erfolg.

In der Zwischenzeit stieg der Blutdruck auf 220/140 mmHg. Mit 10 mg Dibenzylamine täglich konnte er auf 150/90 mmHG gesenkt und konstant gehalten werden.

Zu diesem Zeitpunkt wurden 1440 µg/24 h Katecholamine, 13,7 ng/24 h Normetadrenaline und 16,3 ng/24 h Hydroxymethylmandelsäure ausgeschieden. Da erstere bis Mai 1965 auf 5.820 mg/24 h anstieg, setzte man als ultima ratio erneut eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid (Dosis?) an. Die Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin konnte zwar auf 2,780 mg/24 h gesenkt werden. Gleichzeitig führte diese Behandlung aber zu einer Knochenmarksdepression, die im Juni 1965 eine Bluttransfusion erforderlich machte.

Der Krankheitszustand des Patienten verschlechterte sich zusehends. Er verstarb im September 1965, 25 Monate nach Chemotherapiebeginn und 15 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome.

SCHARF (21, 22) berichtet im Jahr 1970 von einer postoperativen Strahlen- und Chemotherapie bei einem extrarenal gelegenen, schon metastasierten Phäochromozytom.

Zu Beginn hatte man 1963 bei der 33jährigen Patientin ohne Prämedikation eine Operation mit anschließender Bestrahlung durchgeführt. Ab 1964 konnte mit 80 mg Phenoxybenzamin pro Tag zwar die Hypertonie auf 220/120 mmHg gesenkt werden, jedoch war diese Therapie ohne Einfluß auf die Tachykardie und die profuse Schweißproduktion. Weder Tranquilizer noch Serpasil blockierten diese Symptome. Im Verlauf stieg der Blutdruck trotz Verdoppelung der Phenoxybenzaminosis wieder auf seinen Ausgangswert (270/165 mmHg) an. Gleichzeitig bildeten sich Metastasen im Schädel und im Skelett. Im 24-h-Urin wurde eine Noradrenalinausscheidung von 900 µg gemessen. Ein inzwischen aufgetretener, rechtsseitiger Exophthalmus bildete sich unter einer Strahlentherapie wieder zurück. Die anderen Symptome konnten mit einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie, bestehend aus Methotrexat und Cyclophosphamid (Dosis, Dauer ?) nicht beeinflußt werden.

Die Patientin verstarb 113 Monate nach Diagnosestellung an ihrer Krankheit.

Ein 10jähriges Mädchen mit metastasiertem, extrarenal gelegenen Phäochromozytom wurde von PHILIPPS (20) zuerst mit Vincristin und Cyclophosphamid, später mit Adriamycin therapiert.

Der positive, abdominelle Tastbefund, begleitet von Blutdruckkrisen bis zu 160/120 mmHg nach Palpation und

profuser Transpiration, sowie einer erhöhten Noradrenalinausscheidung im 24-h-Urin (5000 µg) war 1970 Anlaß zu einer explorativen Laparatomie mit gleichzeitiger Entfernung der Tumormasse. Die ohne Prämedikation durchgeführte Operation verlief komplikationslos. Nach einjähriger Symptombefreiheit waren bei Kontrolluntersuchungen die Noradrenalin- und die VMA-Ausscheidung im 24-h-Urin wieder erhöht, ebenso der Blutdruck. Die Hypertonie reagierte nicht auf perorale Phenoxybenzamin- bzw. intermittierende, intravenöse Phentolamingaben. Man ersetzte sie durch Vincristin und Cyclophosphamid.

Vincristin	1,5 mg/m ² , i.v.
Cyclophosphamid	300 mg/m ² , i.v.

Dieses Schema wurde ohne Unterbrechung einmal pro Woche über 1 1/2 Monate gegeben. Anschließend wurde es 12mal, mit 14tägigen Intervallen, wiederholt. Trotz dieser Therapie nahm die Knochenmetastasierung zu. Auch eine Bestrahlung der Skelettmetastasen mit 4000 r konnte den sich permanent verschlechternden Zustand der Patientin nicht verbessern. Unter einem erneuten Chemotherapieversuch mit Adriamycin (Dosis ?) entwickelte die Patientin eine Pneumonie, an der sie im Oktober 1971 nach 19monatiger Krankheitsdauer verstarb.

Ein weiteres Phäochromozytom mit progredienter Knochenmetastasierung behandelte DRASIN (5) mit Cyclophosphamid und Adriamycin wie folgt:

Adriamycin	40 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	200 mg/m ² , p.o.	Tag 2 - 6

Je nach Verträglichkeit wurde diese Therapie alle 3-4 Wochen wiederholt.

In Kombination mit einer Strahlenbehandlung (Dosis ?) konnten die erheblichen Rückenschmerzen gelindert und der Analgetikaverbrauch deutlich gesenkt werden. Die Progression der Metastasen hingegen wurde nur verlangsamt, jedoch nicht verhindert.

Der Patient verstarb 5 Monate nach Chemotherapiebeginn.

DEASIS (4) beschreibt 1978 die Behandlung eines 47jährigen Mannes, der gleichzeitig an einem histiocytischen Lymphom und an einem malignen Phäochromozytom erkrankt war.

Nach der ersten BACOP (Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin und Prednison)-Therapie, angewandt zur Behandlung des Lymphoms, zeigte der früher nie an Herzkrankheiten leidende Patient plötzlich signifikante Blutdruckschwankungen, lebensgefährliche Arrhythmien und eine im EKG registrierte myokardiale Ischämie. Diese Symptomatik führte zu dem Verdacht eines gleichzeitig bestehenden Phäochromozytoms. Bestätigt wurde diese Vermutung durch die erhöhte Ausscheidung von VMA (14,2 mg/d), Katecholaminen (227 µg/d) und von Metanephrinen (6,4 ng/d) im 24-h-Urin, sowie durch die intravenöse Pyelographie.

Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich durch die Progression des Lymphosarkoms und der Metastasen, zusätzlich begleitet von einer Pneumonie, derart schnell, daß er vor der zweiten Chemotherapie, die zwei Monate nach der ersten stattfinden sollte, bereits verstarb. Es wird vermutet, daß hier die BACOP-Chemotherapie zu einer exzessiven Katecholaminfreisetzung geführt hat.

SCOTT (23) führt im Jahre 1982 drei weitere Chemotherapieschemata auf, die er zur Behandlung von malignen Phäochromozytomen einsetzte.

Eine 54jährige Patientin erhielt 1965 nach Entfernung einer Tumormasse an den rechten Nieren mit histiologischer Verdachtsdiagnose "extrarenales Paraganglion" eine Bestrahlungsserie wegen ihrer Rückenschmerzen und Phenoxybenzamin gegen ihre Hypertonie. Wegen kontinuierlichen Blutdruckanstiegs mußte die Dosis ab Juli 1969 bis auf 30 mg/d erhöht werden. Ab Oktober 1969 gab man deswegen noch zusätzlich Aldactone und Spironolacton. Im März 1970 stellte man eine Katecholaminausscheidung von 145 µg/ml im 24-h-Urin sowie Knochenmetastasen im Femur, welche anschließend bestrahlt wurden, fest. Der bisherigen Hypertoniebehandlung fügte man noch Digoxin 0,25 mg/d hinzu.

Trotzdem stiegen der Blutdruck und die Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin kontinuierlich weiter an, die Metastasen und die Kopfschmerzen nahmen zu; nun entschloß man sich zu folgender Chemotherapie:

Cyclophosphamid	500 mg, i.v.	wöchentlich
Vincristin	1 mg, i.v.	wöchentlich

Bereits nach 2 Wochen regredierten die Schädelmetastasen deutlich. Nach 4 Wochen konnte die Tumormasse im Abdomen kaum mehr palpiert werden. Die Knochenschmerzen hatten erheblich nachgelassen. Phenoxybenzamin konnte von 30 mg/d auf 10 mg/d reduziert werden.

Nach 2 Monaten jedoch mußte diese Chemotherapie wegen einer Leukopenie abgebrochen werden. Trotzdem ging es

der Patientin während der folgenden 4 Monate relativ gut, bevor die Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin wieder auf 400 µg/ml anzusteigen begann.

Im November 1970 begann man wegen zunehmender Knochenschmerzen und Skelettmetastasierung eine neue Chemotherapie:

BCNU	200 mg/m ² , i.v.	alle 4 Wochen
Vincristin	2 mg	i.v. alle 2 Wochen

In den folgenden 5 Monaten verbesserten sich unter dieser Therapie die rezidierten Knochenschmerzen erheblich. Im April 1971 entließ man die Patienten mit folgender Medikation aus der Klinik:

- Phenoxybenzamin : 10 mg/2 x tgl.
- Propanolol : 20 mg/4 x tgl.
- Digoxin : 0,25 mg/1 x tgl.

Bis November 1972 fühlte sich die Patientin bei nur geringer Schmerzsymptomatik sehr wohl, bevor eine erneute Krankheitsverschlechterung eintrat, die im Dezember 1972 eine Rehospitalisierung erforderte. Wegen weiterer Tumorprogression wurde die Chemotherapie mit BCNU und Vincristin wiederholt, bei gleichzeitiger Bestrahlung der Schädelmetastasen mit 4480 r. Jeweils im Januar, April, August und September 1973 wiederholte man die Chemotherapie. Im Mai 1974 wurde die Patientin erneut hospitalisiert. Die Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin betrug zu diesem Zeitpunkt zwischen 400 - 500 ng/ml. Für ihre Schmerzen erhielt die Patientin eine weitere 60 Kobaltbestrahlung mit 3500 r, die zu einer schweren Leukopenie und Anämie führte, und deswegen

durch Schmerzmittel ersetzt wurde. Zur Hypertoniebekämpfung gab man weiterhin Phenoxybenzamin und Propanolol.

Der Zustand der Patientin verschlechterte sich zusehends. Sie verstarb im Februar 1975, 10 Jahre nach ihrer Diagnosestellung.

Ein 53jähriger Patient erhielt von SCOTT (23) nach intensiver operativer und strahlentherapeutischer Vorbehandlung wegen progredienter Skelettmetastasierung, begleitet von zunehmenden Knochenschmerzen, wegen erhöhter Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin (227 µg/ml) und wegen therapieresistenter Hypertonie (auf Phenoxybenzamin, Propanolol und Digoxin), Cyclophosphamid und Vincristin in folgender Dosierung:

Cyclophosphamid	500 mg, i.v.	wöchentlich
Vincristin	1 mg, i.v.	wöchentlich

Insgesamt war diese Therapie erfolglos.

Die anschließende Gabe von BCNU (Dosis ?) vermochte die Knochenschmerzen für einige Monate zu lindern. Einer weiteren Metastasierung versuchte man mit einer Vincristin / Aktionomycin D-Kombination zu begegnen. Wegen einer Knochenmarksdepression wurden diese Zytostatika wieder abgesetzt.

In der Terminalphase konnte die ausgeprägte Schmerzsymptomatik mit einer erneuten Bestrahlungsserie der Knochenmetastasen nochmals kurzfristig gelindert werden.

Der Patient verstarb 1972, etwa 2 Jahre nach Diagnosestellung.

Genaue Angaben über die Chemotherapie fehlen.

Bei der dritten Patientin, einer 53jährigen Frau, führte SCOTT (23) im Juli 1969 zur Behandlung eines Phäochromozytoms mit Schädelmetastasierung zunächst an 59 Tagen eine 60 Kobalt-Bestrahlungsserie des Kopfes mit insgesamt 5000 r durch. Da die Metastasen bis zu 2000 r nur eine geringe Reaktion zeigten, verordnete man zusätzlich folgende Chemotherapie:

Cyclophosphamid	500 mg, i.v.	wöchentlich
Vincristin	1 mg, i.v.	wöchentlich

Bereits nach 4 Zyklen verkleinerten sich die Metastasen, so daß man beschloß, die Therapie mit Cyclophosphamid oral fortzusetzen. Die Patientin unterbrach jedoch diese Behandlung eigenwillig und wurde erst 2 Jahre später, im Februar 1971, bei ihrer Rehospitalisierung wiedergesehen. Damals erschien sie mit schweren Blutdruckschwankungen (120/70; 228/168; 80/70), weitverbreiteten Knochenmetastasen und erhöhten Katecholaminspiegeln im 24-h-Urin (205 - 227 µg/ml). Im März 1971 wurde deshalb oben beschriebene Chemotherapie wieder aufgenommen. Darunter war die Patientin über 12 Monate beschwerdefrei. In dieser Zeit variierte je nach ihrem klinischen Zustand die Katecholaminausscheidung zwischen 172 - 500 µg/ml im 24-h-Urin. Erst im März 1972 begann der Blutdruck von 150/90 mmHg langsam anzusteigen. Im Juni erreichte er dann 200/120 mmHg. Von Juli bis Dezember fügte man der Chemotherapie noch Phenoxybenzamin hinzu. Dann konnte der Blutdruck allein mit Phenoxybenzamin und Triamteren im Normbereich gehalten werden. Im April 1973 fand man bei einer Rehospitalisierung wegen Rückenschmerzen und Ataxie im Röntgenbild

multiple Schädelmetastasen, jedoch keine Gehirnmetastasen. Die Katecholaminausscheidung im Urin lag mittlerweile bei 336 - 521 µg/ml in 24 Stunden. Bei der Entlassung verordnete man der Patientin 10 mg Phenoxybenzamin pro Tag und Triamteren. Bei einer erneuten stationären Aufnahme im Oktober 1973 entschloß man sich wegen sehr starker Schmerzen und multipler Skelettmastasen zur Wiederaufnahme der Chemotherapie. Vor Therapiebeginn traten bei der Patientin jedoch diffuse abdominelle Schmerzen mit Begleitperitonitis auf, welche die sofortige Operation forderten. Postoperativ litt die Patientin an schweren Blutdruckkrisen und Tachykardien, die weder mit Phentolamin noch mit Propanolol beherrscht werden konnten. In Folge traten Sepsis und unkontrollierbare Jackson-Anfälle ein.

Die Patientin verstarb im Dezember 1973, drei Jahre und 4 Monate nach Diagnosestellung.

TAUB (26) beschreibt wie DEASIS (4) ein malignes Phäochromozytom, das zusammen mit einem lymphocytären Lymphom auftrat.

Das maligne Phäochromozytom des 38jährigen Patienten war über 20 Jahre mit Phenoxybenzamin, 10 mg/2x d, beherrscht worden. Bei einer Kontrolluntersuchung entdeckte man eine Anämie, begleitet von einer Splenomegalie, die zur Zusatzdiagnose "spärlich differenziertes lymphozytisches Lymphom" führten. Deswegen wurde der Patient splenektomiert und anschließend mit folgender Chemotherapie behandelt:

VCP-Schema:

Vincristin	2 mg, i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	350 mg, p.o.	Tag 1 - 5
Prednison	100 mg, p.o..	Tag 1 - 5
Wiederholung alle 4 Wochen		

Trotz Beibehaltung der Phenoxybenzamineinnahme kam es am 3. Behandlungstag zu Tachykardie mit Synkopen sowie zu Hypertonie (240/120 mmHG), 4 Tage nach Therapieende besserten sich diese Symptome. Obwohl beim 2. Zyklus, 4 Wochen später, die Phenoxybenzaminosis von 10 mg/2x d auf 20 mg/2x d gesteigert wurde, traten dieselben Symptome mit der gleichen Symptomatik wieder auf. Im Verlauf der Chemotherapie stiegen VMA, Metanephrine und Katecholamine auf das 2 - 10fache der Ausgangswerte an.

Wegen der nicht beherrschbaren, schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen wurde das VCP-Schema abgesetzt und durch Chlorambucil 1 mg/d, p.o. ersetzt. Der Patient ist seit Diagnosestellung mehr als 20 Jahre am Leben.

Als Ursache der kardiovaskulären Nebenwirkungen zog man die Wirkung der Chemotherapeutika, die zu einer Tumornekrose und damit zu einer Katecholaminfreisetzung geführt haben könnten, in Erwägung.

Trotz wiederholter Operationen, Radiatio und der Einnahme von alpha-Methylthyrosin bzw. 25 - 40 mg Phenoxybenzamin täglich war das bereits weitgehend metastasierte Phäochromozytom einer 34jährigen Patientin nicht zu beeinflussen. LANG (14) entschloß sich nach dreijährigem Mißerfolg, eine Cyclophosphamid/Adriamycin-Kombination anzuwenden:

Cyclophosphamid	1 g, i.v. Bolus, wöchentlich
Adriamycin	80 mg, i.v. Bolus, wöchentlich
	Dauer 4 Wochen

Therapiebegleitend erhielt die Patientin täglich 50 mg Kortikosteroide.

Der Verlauf zeigte jedoch, daß auch damit die Progredienz des Leidens nicht beeinflußbar war. Letztendlich trat eine Lymphangiosis carcinomatosa mit ausgedehntem, rechtsseitigem Pleuraerguß ein. Die Ausscheidung im 24-h-Urin von Noradrenalin betrug 1445 µg, die von VMA 151 µg. Mit 616 µg lag die Dopaminsekretion im Normbereich.

Circa 40 Monate nach Diagnosestellung verstarb die Patientin.

Ein 14jähriges Mädchen wurde von KNÖPFLE (13) unter Verdachtsdiagnose "Neuroblastom" bei normalem Blutdruck ohne Prämedikation operiert. Histologisch stellte sich ein malignes Phäochromozytom heraus, das bereits in die regionalen Lymphknoten metastasiert war. Wegen der raschen Progredienz des Tumorleidens mit weiterer Metastasenbildung in beiden Lungen, im Skelett und in den paraaortalen Lymphknoten versuchte er das Neuroblastom-Chemotherapie-Schema (NBL 79; Abb. 15):

Adriamycin	35 mg/m ² , i.v.
Cyclophosphamid	150 mg/m ² , i.v.
DTIC	250 mg/m ² , i.v.
Vincristin	2 mg/m ² , i.v.

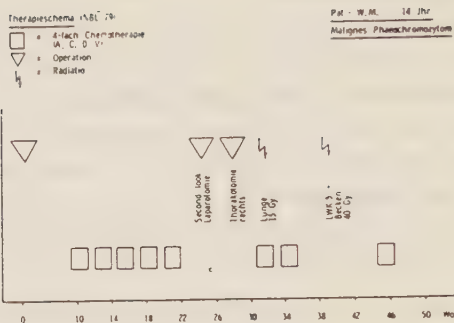


Abb. 15: Therapieplan nach Operation der Erstgeschwulst bei Vorliegen multipler Lungen-, Skelett- und Lymphknotenmetastasen.

A = Adriamycin, C = Cyclophosphamid, D = DTIC, V = Vincristin

Nach 8 Zyklen sah man röntgenologisch und computergraphisch eine deutliche Rückbildungstendenz der pulmonalen Absiedelungen. Nach dem 5. Zyklus ergab die "second-look"-Operation intraabdominell normale Verhältnisse. Die Probethorakotomie ließ die Operation der Lungenmetastasen bei weiterhin disseminiertem Organbefall nicht ratsam erscheinen. Im weiteren Verlauf folgte noch eine Bestrahlung der Lungen (Gesamtdosis: je 15 Gy) und der Lumbago-Sakralregion (Gesamtdosis: 40 Gy). 4 bzw. 6 Monate nach Behandlungsende kam es bei anhaltender klinischer Remission und weiterhin röntgenologisch stationären Thoraxbefunden zu einem kontinuierlichen Wiederanstieg der normalisierten Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin, insbesondere des Orthomethyl-Noradrenalins (810 - 860 µg/ml). Die Ganzkörper-szintigraphie mit ¹³¹Jodbenzylguanidin (Gesamtdosis:

365 mCi) führte bis zum Zeitpunkt der Berichterstattung zur 10 %igen Reduktion des Tumolvolumens. Die Hyperkatecholaminämie blieb jedoch bestehen.

Nach 3jährigem Krankheitsverlauf ist die Patientin subjektiv beschwerdefrei.

BUKOWSKI (2) therapierte zwei Patienten mit disseminiertem Phäochromozytom nach folgendem Schema:

Pat.1 Pat.2

5-Fluorouracil	500 (300) mg/m ² , i.v.-Inf., Tag 1+8
Cyclophosphamid	500 (300) mg/m ² , i.v.-Inf., Tag 1+8
Streptozotocin	500 (300) mg/m ² , i.v.-Inf., Tag 1+8
	Wiederholung alle 28 Tage
	Dauer 4 Monate

Zusätzlich erhielt Patient 1 noch 2 DTIC-Zyklen (225 mg/m², i.v., Tag 1-5) im Abstand von 28 Tagen.

Jedem Zyklus ging die Kontrolle des Differentialblutbildes sowie der Katecholamine im Plasma und im Urin voraus (Abb. 16).

Patient	Chemotherapy	No. Courses	Urinary catecholamines (µg/24 hr)		Plasma catecholamines (ng/dl)		Toxicity	Response
			Pre-Rx	Post-Rx	Pre-Rx	Post-Rx		
Pat. 1	5FU, CTX, STZ	4	874	436	5,904	3,422	Nausea, vomiting	Relief of back pain, weight gain
	DTIC	2	850	2,392	15,701	ND	Nausea, vomiting, hypertensive crisis	None
Pat. 2	5FU, CTX, STZ	4	956	618	2,326	2,972	Nausea, vomiting	None

Abb. 16: Verlauf der Katecholaminspiegel im Plasma und Urin vor und nach der Chemotherapie (BUKOWSKI, 2)

Bei Patient 1 führte man zusätzlich alle 3 Monate ein Computertomogramm des Abdomens und ein Skelettszintigramm durch.

Die Erfolgsbeurteilung ist bei beiden Patienten sehr schwierig, da vor Therapiebeginn keine deutlich meßbaren Tumoren vorhanden waren.

Bei einem Patienten wurde eine biochemische Teilremission, d.h. eine mehr als 50 %ige Reduktion der Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin, sowie eine subjektive Zustandsverbesserung über 4 Monate erzielt, bevor die Katecholaminausscheidung wieder anzusteigen begann. Zusätzlich wurden dann im Computertomogramm neue Metastasen gesehen.

An unerwünschten Wirkungen traten bei beiden Patienten Übelkeit und Erbrechen auf. Eine Myelosuppression bzw. eine Nephrotoxizität konnten nicht beobachtet werden. Die 2 zusätzlich gegebenen DTIC-Zyklen konnten eine weitere Tumorprogression nicht verhindern. Jedoch trat während der 1. DTIC-Gabe eine Hypertoniekrise (260/150 mmHg) auf, die stationär mit Regitin und Nitroprussid intra-venös behandelt werden mußte.

Über die Ursache der plötzlich eingetretenen Hypertonie besteht keine Klarheit. Möglich wäre eine durch DTIC hervorgerufenen Tumorlyse mit plötzlicher Katecholamin-ausschüttung sowie ein intraabdomineller Druckanstieg aufgrund der Übelkeit mit begleitendem Brechreiz.

Welcher Patient welche Therapie erhielt, ob chirurgische, strahlentherapeutische oder medikamentöse Vorbehandlungen der Chemotherapie vorausgingen, geht aus dem Bericht nicht hervor.

2.8.3 Diskussion

Maligne Phäochromozytome sind wegen ihrer Seltenheit bis heute diagnostisch, therapeutisch und prognostisch problematisch (16, 20, 24).

Die Diagnose ist deshalb besonders schwierig, weil hier die üblichen histologischen Malignitätskriterien keine Gültigkeit haben. Allein Metastasen und infiltratives Wachstum sind beweisend (6, 12, 14-16, 22-24).

Neue Verfahrenstechniken, wie Computertomographie, Kernspintomographie, Sonographie und ¹³¹I-MIBG-Szintigraphie ermöglichen die Lokalisation selbst nur millimetergroßer Karzinome und erleichtern damit Diagnose und Beurteilung des Therapieverlaufes (13, 14, 16, 19, 24, 25). Unter allen Verfahren ist die ¹³¹I-MIBG-Szintigraphie für die Lokalisationsdiagnostik Methode der Wahl (7).

Für Screening und Verlaufsbeobachtung haben sich über die übliche Laborroutine hinaus die Bestimmung der Vanillinmandelsäure qualitativ und quantitativ zusammen mit Metanephrinen und Normetanephrinen, sowie die Bestimmung der Gesamtkatecholamine im 24-h-Urin bewährt (3, 24, 20, 23, 27). Dabei ist eine Interferenz mit Reserpin, alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanethidin und der Betablocker Labetolol, nicht dagegen mit Propanolol oder der alpha-Rezeptorenblocker wie Phenoxybenzamin, zu berücksichtigen.

Die bisher von zahlreichen Autoren geforderte Diät muß nicht eingehalten werden, da es lediglich nach Bananen zu einer erhöhten Ausscheidung von Katecholaminen kommt, nicht dagegen nach Kaffee, Ananas und Vanille. Ebenso wenig ist ein generelles Absetzen von Antihypertensiva erforderlich (16).

Nur in Ausnahmefällen müssen Katecholamine im Plasma bestimmt werden (15).

Der sich oft über Jahre hinziehende Krankheitsverlauf wirft besondere Therapieprobleme auf. Die Behandlung beschränkt sich hier meist nicht nur auf Medikamente, sondern ist oft durch symptomatische oder wiederholte chirurgische Maßnahmen zu ergänzen.

Das einzige kurative Verfahren und damit die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des Tumors zusammen mit den regionären Lymphknoten (5, 15).

Bei Metastasierung erhofft man sich von der palliativen Resektion des Primärtumors und seiner Metastasen einen Langzeiteffekt. Auch wird damit die Beeinflußbarkeit der inkretorisch bedingten Symptome wesentlich erleichtert (27).

Um das Operationsrisiko zu senken, muß der Patient medikamentös vorbehandelt werden. An erster Stelle steht heute der Alpha-Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin, mit einer Anfangsdosis von 10 - 20 mg pro Tag und langsamer Steigerung bis zur Beseitigung der Hypertonie. In der Regel sind 30 - 120 mg/d ausreichend, selten sind bis zu 200 mg/d erforderlich. Phenoxybenzamin sollte mindestens eine Woche vor der Operation verabreicht werden. Erniedrigte Blutdruckwerte im Stehen sind bei gleichzeitig erniedrigtem zentralvenösem Druck durch Volumensubstitution mit 5 %igem Albumin zu normalisieren.

Zur intraoperativen Blutdrucksenkung kommen Phentolamin (30 bis 5000 mcg/min) oder Nitroprussidnatrium (0,5 - 1,5 g/kg x min) in Frage. Sinkt nach Abbinden der Tumoren der Blutdruck nicht rasch ab, so spricht dies für das Vorliegen weiterer Phäochromozytome, welche damit bereits intraoperativ erkannt werden können.

In der perioperativen Phase kann bei sehr starkem Blutdruckabfall trotz ausreichender Volumenzufuhr die zusätzliche Gabe von Noradrenalin erforderlich werden. Beta-Rezeptorenblocker, wie Propanolol, dürfen erst

nach effektiver Alphablockade verwendet werden, da sie zu einer erhöhten Sensibilität der Alpha-Rezeptoren und zu einer beträchtlichen Erhöhung des peripheren Widerstandes führen. Unter alleiniger Therapie mit Beta-rezeptorenblockern sind Todesfälle beschrieben worden, ihre primäre Anwendung ist deshalb kontraindiziert. Die zusätzliche Vorbehandlung mit Betablockern empfiehlt sich bei supraventrikulären Tachykardien oder Arrhythmien. Häufig können diese aber auch durch die Erhöhung der Alphablocker beherrscht werden. Ventrikuläre Extrasystolen werden vorzugsweise mit Lidocain als Bolusinjektion (50 - 200 mg) behandelt. Bei bilateraler Adrenalektomie müssen Hydrocortison (anfänglich 100 - 200 mg, Dauertherapie 20 - 25 mg/d) substituiert werden.

Der Wert einer Strahlentherapie ist nicht gesichert; palliativ führte sie in einigen Fällen zur Schmerzlinderung und zur Reduktion der ossären Metastasen (5, 9, 18, 22, 23, 27).

Erste Beobachtungen weisen auf den günstigen Effekt einer ¹³¹I-MIBG-Therapie hin, jedoch ist eine sichere Aussage über ihren Stellenwert beim malignen Phäochromozytom noch nicht möglich. Zum einen muß ein Vergleich mit anderen Therapiekonzepten an der jeweils geringen Fallzahl scheitern, zum anderen ist beim Phäochromozytom über Jahrzehnte lange Verläufe trotz Metastasierung berichtet worden.

Nicht endgültig geklärt ist, welche Phäochromozytome mit ¹³¹I-MIBG behandelt werden sollten. Es ist zu erwarten, daß schnelles Tumorwachstum gut auf diese Therapie anspricht, wenn eine ausreichende Tracerspeicherung vorliegt.

Soweit bisher beurteilbar, führt die ¹³¹I-MIBG-Therapie bei diesen Karzinomen in fast allen Fällen zu einer

Besserung der klinischen Symptomatik sowie bei einigen Patienten zu einer Tumorverkleinerung oder einem Wachstumsstop (7). Kurative Wirkungen konnten damit bis jetzt nicht erzielt werden.

Dieses neue Therapieverfahren könnte in Zukunft eventuell eine obligate, postoperative Nachbehandlung werden (13, 24).

Die medikamentöse Behandlung besteht, wie bereits erwähnt, hauptsächlich in der Gabe von Alphablockern (Phenoxybenzamin), eventuell zusätzlich mit Betablockern (Propanolol). Alpha-methyl-Parathyrosin wurde bis jetzt nur in Einzelfällen angewandt.

Unter Phenoxybenzamin wurden Langzeitergebnisse mit symptomatischer Besserung beschrieben (10, 20).

Phenoxybenzamin wird zwischen 30 - 120 mg/d, p.o., und Propanolol zwischen 40 - 240 mg/d, p.o. dosiert (10, 14, 16, 23).

Da es sich hierbei um Dauertherapien handelt, sind sie bei symptomatischer Besserung bis zur Tumorprogression fortzuführen.

Von Phenoxybenzamin ist bekannt, daß es gut regulatorisch auf die häufig bestehenden, gelegentlich bis zum Ileus führenden Obstipationen wirkt. Sie beruhen weitgehend auf einer katecholaminbedingten Hemmung der gastrointestinalen Motilität (8, 20, 27).

Bis jetzt sind nur wenige maligne Phäochromozytome chemotherapeutisch behandelt worden (Tab. 30 + 31). Zum Einsatz kamen Adriamycin, Aktinomycin D, BCNU, Bleomycin, Cyclophosphamid, DTIC, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Streptozotocin, Thiotepa und Vincristin allein oder in Kombination.

Die Wirksamkeit einer palliativen Chemotherapie ist noch nicht genau definiert. Chemo- und Strahlentherapien sind häufig gemeinsam angewandt worden. Kontrol-

lierte Studien darüber gibt es nicht (5, 27). Wegen der geringen Erfahrung und den minimalen Erfolgsquoten beim Chemotherapieeinsatz kann die Frage nach dem besten Zytostatikum nicht beantwortet werden. Aus Tab. 30 + 31 gehen alle erprobten Therapieschemata hervor. Eine Regression der Metastasen erzielten nur FELDMAN (6), KNÖPFLE (13) und SCOTT (23).

Von Interesse dürften folgende Chemotherapie bedingte Wirkungen sein:

Während der VCP-Behandlung beobachtet TAUB (26) Übelkeit, Tachykardien mit Synkopen, sowie Blutdruckanstieg. Die Ursache dafür könnte eine auf die Chemotherapie zurückzuführende Tumorlyse mit anschließender Katecholaminfreisetzung sein (26).

Ähnliches beobachtete DEASIS, der in seinem Schema neben Adriamycin und Bleomycin ebenfalls die VCP-Kombination anwandte (4), und BUKOWSKI (2) bei der Gabe von DTIC.

Wegen schwerer Leukopenie mußte SCOTT (23) seine Cyclophosphamid/Vincristin-Therapie einmal abbrechen.

Unter BCNU und Vincristin wurde einmal eine Panzytopenie beobachtet (23).

Streptozotocin rief unter den hier angewandten Dosierungen nur Übelkeit und Erbrechen, jedoch keine Myelosuppression und Nephrotoxizität hervor (8).

Die Prognose ist bei lokal begrenzten bzw. lokal metastasierten Karzinomen wegen der kurativen Operationsmöglichkeit relativ gut (5). Bei fernmetastasierten Phäochromozytomen verläuft die Krankheit wegen des langsamen Tumorwachstums im allgemeinen protrahiert. Die Therapiemöglichkeiten sind jedoch größtenteils symptomatisch. Da Rezidive noch viele Jahre postoperativ zu erwarten sind, sollten in jedem Fall engmaschige Nachuntersuchungen im Abstand von 6 Monaten über 15 Jahre hinweg erfolgen (14, 15, 27).

Tab. 30: Chronologie der angewandten Monotherapien bei malignen Phäochromozytomen

AUTOR	LIT.	JAHR	SEX	AGE	VORBEHANDLUNG OP	BESTR.	MEDIKAMENTE	CHEMOTHERAPIE	METAS.	RESPONSE IN MONATEN	ÜZ*
JOSEPH	(9)	1967	m	33	+	+	nur präop.: Phenylepinephrin in 500 ml 5%iger Dextrose-Lösung	CYC initial: 186 mg/d Tag 1-14 Erhaltungsdosis: 50 mg/3x d Dauer: > 9 Monate	Lunge Skelett	symptomatisch (RR+) > 9	> 21
HAMILTON	(8)	1977	m	41	-	-	präop.: Phenoxybenzamin 50 mg/d Propanolol 40 mg/d	STZ 1,54 g/1x wchtl., i.v.-Inf., Dauer: 4x	Lunge Skelett	Progression	19
HAMILTON	(8)	1977	w	28	+	-	postop.: Phenoxybenzamin 20 mg/d	STZ 1,5 g/1x wchtl., i.v.-Inf., Dauer: 4x	Skelett	Progression	96
FELDMAN	(6)	1983	m	58	+	-	prä- und postop.: Phenoxybenzamin 30 mg/d Propanolol 40 mg/d	2,0 g/1x monatl. i.v.-Inf. in 500 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung über 4 Std. Dauer: ?	Leber	Regression biochem.: HVA: normal VMA: 79 % des Ausgangswertes symptomatisch: Gewicht ↑ klinisch: Lebermetas. 50 % kleiner Primärtumor 25 % kleiner	> 24

ÜZ: gerechnet ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; CYC: Cyclophosphamid; STZ: Streptozotocin;

Tab. 31: Chronologie der angewandten Polychemotherapien und ihrer Ergebnisse bei malignen Phäochromozytomen

AUTOR	LIT.	JAHR	SEX	AGE	THERAPIE OP. BESTR.	MEDIKAMENTE	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	METAS.	RESPONSE IN MONATEN	UZ*
MOLONEY	(18)	1966	?	?	+	-	Thio- tepa dann: HN ₂ dann: CYC	30 mg, i.m. 1 x wechtl. 30 mg, i.v. Dosis ?	7	Lunge, Skelett, Adomen	33 langsame Progression
SCHARF	(21), (22)	1970	w	33	+	postop.: Phenoxybenzamin 80 - 160 mg/d Propanolol Dosis ?	CYC MTX	Dosis ? Dosis ?	? ?	Skelett, Lunge Abdomen, Lymphkn.	113 Progression
PHILIPPS	(20)	1976	w	10	+	postop.: Phenoxybenzamin Dosis ? Phentolamin i.v. Dosis ?	VCR CYC dann: ADM	1,5 mg/m ² , i.v. 300 mg/m ² , i.v. Dosis ?	18 18 2	Skelett	19 Progression
DRASIN	(5)	1978	?	?	?	+	ADM CYC	40 mg/m ² , i.v. Tag 1 200 mg/m ² , p.o. Tag 2-6	5	Skelett	5 Progression symptomatisch: Rückenschmerzen +
DEASIS	(4)	1978	?	?	?	+	ADM CYC VCR BLEO PRED	Dosis ? Dosis ? Dosis ? Dosis ? Dosis ?	1 1 1 1 1	-	2 Progression

AUTOR	LIT.	JAH	SEX	AGE	THERAPIE OP BESTR.	MEDIKAMENTE	CHEMOTHERAPIE	ZYK- LEN	METAS.	RESPONSE IN MONATEN	UZ*
SCOTT	(23)	1982	w	54	+	postop.: Phenoxibenzamin 10 mg/d Aldactone: ? post-Bestr.: Digoxin 0,25 mg/d Phenoxibenzamin 3-10 mg/3x d Hydrochlorthiazid 25 mg/d Aldactone 25 mg/2x d nach 2. Chemoth.- Schema: Phenoxibenzamin 10 mg/2x d Propanolol 20 mg/4x d Digoxin 0,25 mg/d	CYC 500 mg, i.v., 1x wchtl. VCR 1 mg, i.v., 1x wchtl.	8 8	Skelett	symptomatisch: für 4 Monate dann: langsame Progression	120
						2. Schema: BCNU 200 mg/m ² , i.v., alle 4 Wochen VCR 2 mg/, i.v., alle 2 Wochen		10 20		symptomatisch, Regression der Skelettmetas. für 21 Monate, dann Progression	
SCOTT	(23)	1982	m	53	+	während OP: Regitin ? postop.: Phenoxibenzamin 10 mg/d 6 Monate später: Digoxin ? Propanolol ?	CYC 500 mg, i.v., 1x wchtl. VCR 1 mg, i.v., 1x wchtl. dann: BCNU dann: AKD VCR	? ?	Skelett	Progression	24
							Dosis ? Dosis ? Dosis ?	?		symptomatisch für wenige Mo- nate, dann Progression	
SCOTT	(23)	1982	w	53	+	während Chemoth.: Phenoxibenzamin Dosis ? Triamteren ? post Chemoth.: Phenoxibenzamin 10 mg/d Diazid ?	CYC 500 mg, i.v., 1x wchtl. VCR 1 mg, i.v., 1x wchtl.	84 84	Skelett	Regression der Skelettmetas. und symptomat. Besserung für 12 Monate	40

TAUB	(26)	1982	m	38	+	-	präop. 1977: Phenoxibenzamin 20 mg/2x d Sommer 1979: Phenoxibenzamin 25 mg/d ab Okt. 1979: Phenoxibenzamin 40 mg/d ab Feb. 1980: alpha-methyl- para-Thyrosin	VCR Tag 1 CYC Tag 1-5 PRED Tag 1-5 Wiederholung: alle 4 Wochen	2 mg, i.v., Tag 1 350 mg, p.o., Tag 1-5 100 mg, p.o., Tag 1-5	2	Leber Peritoneum	?	240
LANG	(14)	1984	w	34	+	+	präop.: Phenoxibenzamin 30 mg/d	CYC ADM	1 g, i.v. Bolus 1x wchtl. 80 mg, i.v. Bolus 1x wchtl.	4	Skelett, Lunge, Lymphkn.	Progression	40
KNÖPFLE	(13)	1984	w	14	+	+	-	ADM CYC DTIC VCR	35 mg/m ² , i.v. 150 mg/m ² , i.v. 250 mg/m ² , i.v. 2 mg/m ² , i.v. Wiederholung: unterschiedliche Intervalle	8 8 8 8	Lunge, Skelett Lymphkn.	Regression der Metas. und symptoma- tisch für 6 Monate	36
BUKOWSKI	(2)	1984	m	29	?	?	?	5-FU CYC STZ	500 mg/m ² , i.v., Tag 1 + 8 500 mg/m ² , i.v., Tag 1 + 8 500 mg/m ² , i.v., Tag 1 + 8 Wiederholung: alle 28 Tage	4 4 4	Thorax, Skelett	symptomatisch: Rückenschmerzen Gewicht biochemisch: Teilremission für 4 Monate	16
BUKOWSKI	(2)	1984	m	30	?	?	?	5-FU CYC STZ	300 mg/m ² , i.v., Tag 1 + 8 300 mg/m ² , i.v., Tag 1 + 8 300 mg/m ² , i.v., Tag 1 + 8	4 4 3	Schädel Lymphkn.	Progression	36

ÜZ*: gerechnet ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; Regression: Rückgang der Metastasen, jedoch keine Teilremission;
ADM: Adriamycin; AKD: Aktinomycin D; CYC: Cyclophosphamid; 5-FU: 5-Fluorouracil; MTX: Methotrexat; VCR: Vincristin;
STZ: Streptozotocin; PRED: Prednison; BLEO: Bleomycin;

2.9 CHEMOTHERAPIE MALIGNER OVARIALTUMOREN

2.9.1 Maligne Ovarialtumoren

An malignen Ovarialtumoren erkranken jährlich in Westeuropa und den USA etwa 10 - 15 von 100.000 Frauen (47). Obwohl dieses Karzinom mit 20 % nur das dritthäufigste Neoplasma der weiblichen Genitalorgane darstellt, führt es zu den meisten Todesfällen (95, 119).

Inzidenz und Mortalität steigen vom 35. bis zum 70. Lebensjahr kontinuierlich an (47).

Epitheliale Ovarialkarzinome kommen am häufigsten zwischen 40 - 70 Jahren, Keimzelltumoren vorwiegend in jüngeren Jahren und bei der farbigen Bevölkerung vor (13).

80 - 90 % aller Ovarialkarzinome sind epithelialen Ursprungs (95); circa 5 - 10 % werden von den Keimstrang-Stroma-Zellen (z.B. Granulosazelltumoren, Sertoli-Leydigzelltumoren), circa 5 % von den Keimzelltumoren (z.B. Maligne Teratome, Dysgerminome, endodermale Sinustumoren) und circa 1 % von den Chorioncarcinomen gebildet (47, 119, 122).

Die Stadieneinteilung erfolgt aufgrund des intraoperativen Befundes, der Histologie der Aszites- und Peritonealzytologie, sowie Untersuchungen zur Erfassung bzw. zum Ausschluß von Fernmetastasen nach den Richtlinien der F.I.G.O. (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), welche mit der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) identisch ist (Tab. 32 + 33) (95).

In Tab. 34 werden beide Klassifikationen zueinander in Beziehung gesetzt (95, 109).

Die Symptomarmut, vor allem aber das häufige Fehlen von Frühsymptomen erschweren eine Diagnose derart, daß diese Karzinome in 60 - 70 % erst in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III + IV) erkannt werden. Frühzeitig erkannte Ovarialkarzinome sind zumeist Zufallsbefunde (47, 94).

Zuverlässige Methoden zur Frühdiagnostik sind bis heute nicht bekannt. Selbst Tumormarker haben hier diagnostisch nur bei Keimzelltumoren (β -HCG, AFP) größere Bedeutung. Sie dienen hauptsächlich zu Behandlungskontrollen und Rezidivdiagnostik.

Tab. 32: F.I.G.O.-Klassifikation der Ovarialkarzinome

Stadium I:	auf die Ovarien beschränkt
Ia:	auf ein Ovar beschränkt, kein Aszites (i) kein Tumor an der Oberfläche, Kapsel intakt (ii) Tumor auf der Oberfläche nachweisbar und oder Kapsel zerstört
Ib:	auf beide Ovarien beschränkt, kein Aszites (i) kein Tumor an der Oberfläche, Kapsel intakt (ii) Tumor auf der Oberfläche nachweisbar und oder Kapsel(n) zerstört
Ic:	wie Ia oder Ib aber mit Aszites oder Tumorzellnachweis in der Peritoneal-Waschflüssigkeit
Stadium II:	Tumor in einem oder beiden Ovarien mit Ausdehnung in das kleine Becken
IIa:	Infiltration und/oder Metastasierung in Uterus und oder Eileiter
IIb:	Ausdehnung auf andere Teile im kleinen Becken
IIc:	wie IIa oder IIb aber mit Aszites oder Tumorzellnachweis in der Peritoneal-Waschflüssigkeit
Stadium III:	Tumor in einem oder beiden Ovarien mit intraperitonealen Metastasen außerhalb des kleinen Beckens und/oder positiven retroperitonealen Lymphknoten. Primärtumor auf das kleine Becken beschränkt, mit Ausdehnung auf das große Netz oder den Dünndarm
Stadium IV:	Tumor in einem oder beiden Ovarien mit Fernmetastasen; Pleuraergüsse führen nur bei positivem Tumorzellnachweis zur Eingruppierung in Stadium IV. Metastasen im Leberparenchym entsprechen in jedem Fall einem Stadium IV
Spezielle Kategorie:	Nicht genau abgeklärte Fälle, bei denen ein Ovarialkarzinom angenommen wird

Tab. 33: TNM-Klassifikation des Ovarialkarzinoms

<i>T – Primärtumor</i>	
TIS	Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ)
TX	Der Tumor kann nicht eingestuft werden (keine Laparotomie)
T1	Der Tumor ist auf ein Ovar beschränkt
T2	Der Tumor ist auf beide Ovarien beschränkt
T3	Der Tumor ist auf den Uterus und/oder auf die Tuben ausgedehnt
T4	Der Tumor dehnt sich direkt auf andere anatomische Strukturen der Umgebung aus
<i>Anmerkung:</i> Die Anwesenheit von Ascites bleibt ohne Berücksichtigung	
<i>N – Regionale Lymphknoten</i>	
NX	Wenn es nicht möglich ist, die regionalen Lymphknoten zu bestimmen, wird das Symbol NX verwendet, so daß etwaige histologische Erkenntnisse angefügt werden können; z. B. NX – oder NX +
N0	Kein Befall der Regionalen Lymphknoten
N1	Regionale Lymphknoten sind befallen
<i>M – Fernmetastasen</i>	
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Implantations- oder andere Metastasen sind vorhanden
M1a	Lediglich im kleinen Becken
M1b	Im gesamten Abdomen
M1c	Außerhalb des Abdomens und des Beckens

Tab. 34: Stadieneinteilung der Ovarialkerzinome entsprechend der TNM-Klassifikation

Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T4	N0	jedes M1a
Stadium III	jedes N1		jedes M1b
Stadium IV			jedes M1c

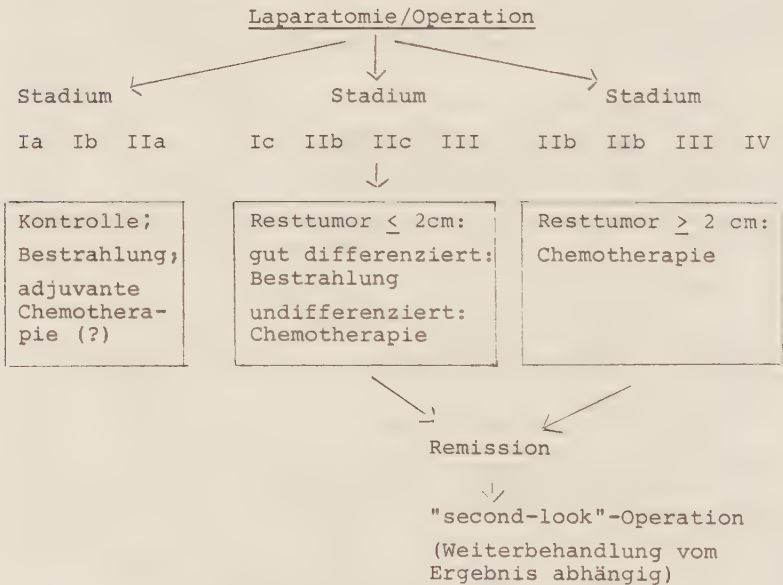
Die Erhöhung folgender Tumormarker kann bedeuten:

- β-HCG : Embryonaler Tumor, Dysterrinom
AFP : Embryonaler Tumor, endodermaler Sinustumor
CEA : Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (in 30 - 50 % der Fälle; sehr unspezifisch!)
CA 125 : Ovarialkarzinom (Tumorgroße korreliert mit Ca 125-Konzentration im Serum; Spezifität: 94 %; Sensivität: 88 %; für Screening ungeeignet).

(47, 100, 122)

Der Einsatz der Chemotherapie ergibt sich aus Tab. 35.

Tab. 35: Einsatzplan der Chemotherapie bei Ovarialkarzinomen



Die adjuvante Chemotherapie in den Stadien Ia, Ib und IIa wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich gehandhabt (18, 57, 95, 109).

Man wählt die Zytostatika anhand von in vitro-Sensitivitätstests aus. Als Monotests stehen zur Verfügung der klonogenetische Keimzelltest nach HAMBURGER und SALMON und der subrenale Kapseltest nach BOGDEN, als Polytest dessen Modifikation nach MÄENPÄÄN (18, 65, 69). Damit kann, ohne körpereigene Abwehrkräfte durch nutzlose Zytostatikagaben schwächen zu müssen, die Effektivität der Chemotherapie gesteigert werden (65). An eine Remission schließen die "second-look"-Operation an. Sie dient bei Partialremissionen zur Entfernung des verbliebenen Resttumors, bei Vollremissionen zu deren Verifikation.

Die Prognose von Ovarialkarzinomen hängt vom Tumorstadium, vom histologischen Malignitätsgrad des Tumors, vom Alter des Patienten und dessen Allgemeinzustand, von einer eventuellen Vorbehandlung sowie von der Reaktion auf die Chemotherapie ab (47, 49, 62, 92, 94).

Die Prognose der Ovarialkarzinome in Abhängigkeit vom Tumorstadium geht aus Tab. 36 hervor. Prognostisch günstiger sind nur die Dysgerminome. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80 - 90 % (43, 119, 122).

Tab. 36: Prognose des Ovarialkarzinoms in Abhängigkeit vom Tumorstadium (95)

Stadium	Zahl der Patienten	5-Jahres-Überlebensrate
Ia	528	65 %
Ib	130	52 %
Ic	80	52 %
IIa	40	60 %
IIb	205	38 %
III	539	5 %
IV	101	3 %

2.9.2 Chemotherapie maligner Ovarialtumoren

2.9.2.1 Chemotherapie maligner epithelialer Ovarialtumoren

2.9.2.1.1 Chemotherapie maligner epithelialer Ovarialtumoren in den Stadien I - III mit Resttumorgröße < 2 cm

2.9.2.1.1.1 Monotherapie

Verschiedene Arbeitsgruppen haben geprüft, ob bei diesen Tumorstadien die Monochemotherapie anderen therapeutischen Maßnahmen überlegen ist.

Die gynäkologisch-onkologische Gruppe (55) setzte bei Patientinnen in den Stadien Ia und Ib alternativ folgende Therapieprogramme ein:

- 1) keine weitere Therapie
- 2) Bestrahlung des Beckens
- 3) intermittierende orale Melphalanbehandlung

In allen 3 Gruppen war die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen gleich. Die Rezidivquote jedoch war in Gruppe 2 mit 30 % am höchsten, in Gruppe 3 mit 6 % am niedrigsten.

Im Princess Margaret Hospital (122) wurden bei 132 Patientinnen im Stadium Ib, II oder III (asymptomatisch) folgende Behandlungen verglichen:

- alleinige Beckenbestrahlung
- Beckenbestrahlung und Chlorambucil
- Becken- und abdominelle Totalbestrahlung.

Nur Patientinnen, die sich einer BSOH (bilateralen Salpingo-Oophorohysterektomie) unterzogen hatten, überlebten, je nach Therapieart, unterschiedlich lange. Am häufigsten erreichte Gruppe 3 die 5-Jahresgrenze.

Im M.D. Anderson Hospital (35, 103, 104) erlebten unter einer Melphalantherapie 90 % die 2-Jahres- und 78 % die 5-Jahresgrenze. Patientinnen mit abdomineller Totalbestrahlung erreichten in 86,5 % die 2-Jahres- und in 71,5 % die 5-Jahresgrenze. Nach 10-jähriger Beobachtungszeit konnte zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit kein Unterschied mehr festgestellt werden.

EINHORN (40) stellte postoperativ unter einer Strahlenbehandlung, kombiniert mit alleiniger Alkylantiengabe, die höchste 5-Jahres-Überlebensrate (91 %) bei Patientinnen im Stadium I und IIa fest. Mit Bestrahlung allein erreichten dieses Ziel 88 %, mit Monochemotherapie nur 68 %.

Keinen Unterschied stellte die Ovarian Cancer Group (123) bei 100 Patientinnen im Stadium Ic - IIb zwischen alleiniger Bestrahlung oder Melphalantherapie hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit fest.

2.9.2.1.1.2 Polychemotherapie

Auch Polychemotherapien wurden zur Behandlung von Ovarialkarzinomen in den Stadien I - III eingesetzt. Sie waren den Monotherapien hinsichtlich der Vollremissionsraten in den Stadien I - III mit minimalen Resttumoren deutlich überlegen (Tab. 37) (38, 45, 89, 124).

Tab. 37: Polychemotherapien und ihre Vollremissionstaten bei Ovarialkarzinomen in den Stadien I - II mit minimalen Resttumoren

Therapie	Vollremissionen	Jahr	Autor	Lit.
HexaCAF	100 % (8/ 8)	1978	YOUNG	(124)
PAG	30 % (5/17)	1979	EHRLICH	(38)
AC	92 % (11/12)	1980	PARKER	(89)
H-CAP	86 % (18/21)	1981	GRECO	(45)
ChexUP	36 % (5/14)	1981	YOUNG	(122)

HexaCAF: Hexamethylmelamin + Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil;

PAC : Cyclophosphamid + Adriamycin + Cisplatin;

AC : Adriamycin + Cyclophosphamid;

H-CAP : Hexamethylmelamin + Cyclophosphamid + Adriamycin + Cisplatin;

Chex-UP: Cyclophosphamid + Hexamethylmelamin + 5-Fluorouracil + Cisplatin.

2.9.2.1.1.3 Intraperitoneale Chemotherapie

Gegen minimale, multiple, im Peritoneum verstreute Resttumoren von Ovarialkarzinomen in den Stadien I - III wird neben der oralen auch die intraperitoneale Chemotherapie angewandt. Sie wird heute mit einem semipermanenten Tenckhoff-Dialyse-Katheter und hohem Dialysatvolumen (2 Liter) durchgeführt.

Bis jetzt wurden eingesetzt: Methotrexat, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Melphalan und Cisplatin (53, 54, 59, 72, 73, 87, 105, 122) (Tab. 38).

Tab. 38: Intraperitoneale Chemotherapie bei Ovarialkarzinomen

CHEMOTHERAPIE	SCHEMA	PV*	PAT.- ZAHL	REMISSION	LIT.
Methotrexat	50 μ M, 8 x 4h Wechsel, alle 2 Wochen	18-36	4	0	(59)
5-Fluorouracil	4 mM, 8 x 4h Wechsel, alle 2 Wochen	298	22	3 (2 CR, 1 PR)	(105)
Adriamycin	36 μ M, 4 h Verweildauer alle 2 Wochen	474	10	3 (3 PR)	(87)
Cisplation	90 mg/m ² , 20 x 4h (+ 0,43-2,13 g/m ² Thiosulfat x 12h i.v.) alle 3 Wochen	21-30	4	1 (1 CR)	(54)
Cisplatin	50 mg/m ² , 6 x 4h Wechsel, alle 3 Wochen (ohne Thiosulfat)	21-30	19	6 (6 CR)	(73)
Cisplatin	60-150 mg/m ² (anstiegend), 6-10 x 4h bei Toxizität: Thiosulfat alle 2-3 Wochen	21-30	21	7 (7 CR)	(72)
Melphalan	30-90 mg/m ² , 4h Verweildauer alle 4 Wochen	63-93	14	1 (CR)	(53)

pV*: Pharmakologischer Vorteil = Steigerung der intraperitonealen Konzentration gegenüber der Plasmakonzentration

Wie aus Tab. 38 hervorgeht, besteht für die intraperitoneale Therapie ein deutlicher pharmakologischer Vorteil, weil die Konzentration im Peritoneum im Vergleich zu der Konzentration im Plasma um ein Vielfaches höher ist.

Remissionen wurden erzielt in frühen Stadien bei hohem Rezidivrisiko, in fortgeschrittenen Stadien mit kleinem Resttumor bei noch unbehandelten Patienten und bei chemotherapierefraktären Ovarialkarzinomen.

Gleichzeitig intravenös gegebenes Thiosulfat konnte die von Cisplatin hervorgerufene Myelo-, Neuro- und Nephrotoxizität erheblich lindern. Thiosulfat wurde nach dem Auftreten derartiger Symptome im folgenden Therapiezyklus immer eingesetzt (54, 72).

5-Fluorouracil löste neben Myelosuppression, Mukositis, Erbrechen, Übelkeit und Hautallergien bei 50 % der Patientinnen schwere Bauchschmerzen für mindestens einen Therapiezyklus aus (105).

Überstieg die Adriamycindosis 18 μM , traten bei allen Patientinnen ebenfalls Bauchschmerzen auf. Eine Peritonitis war die häufigste und gleichzeitig dosislimitierende Nebenwirkung unter Adriamycin (87).

2.9.2.1.1 Chemotherapie maligner epithelialer Ovarialtumoren in den Stadien IIb - IV mit Resttumorgröße > 2 cm

2.9.2.1.2.1 Monotherapie

Monotherapeutisch wurden Ovarialkarzinome am häufigsten mit Alkylantien behandelt.

Diese Substanzen (Melfalan, Chlorambucil, Cyclophosphamid und Thiotepa) erzielten etwa gleiche Remissionsraten (33 - 65 %) und mittlere Überlebenszeiten, bei

Respondern mit durchschnittlich 17 - 20 Monaten, bei Nonrespondern mit 6 - 13 Monaten (122).

Neben den Alkylantien kamen hauptsächlich Hexamethylmelamin, Adriamycin und Cisplatin zum Einsatz.

In einer randomisierten Studie von Ovarialkarzinomen im Stadium III und IV betrug die Remissionsrate für 5-Fluorouracil 17 %, für Adriamycin 29 %, für Melphalan 30 % und für Hexamethylmelamin 33 % (8, 58, 115).

Selbst nach fehlgeschlagener Alkylantientherapie konnten unter Hexamethylmelamin bei 21 Patientinnen noch 4 Teilremissionen und 2 Tumorreduktionen von 25 % über längstens 5 Monate beobachtet werden. Eine Kreuzresistenz zu alkylierenden Chemotherapeutika besteht damit nicht. Hexamethylmelamin kommt somit auch als Zweittherapie in Betracht (58). Unerwünscht waren bei kontinuierlicher oraler Einnahme schwere gastrointestinale, neurologische und hämatologische Störungen. Diese konnten durch intermittierende Gaben (14 Tage/Monat) reduziert werden.

Adriamycin bewährte sich nur zur Primärtherapie.

Als Zweittherapie sank seine Effizienz auf 5 % (9, 56).

Unter der Melphalantherapie ist besonders die kumulative Knochenmarkstoxizität störend.

Wegen seiner hohen Wirksamkeit wird Melphalan monotherapeutisch immer noch bei alten Patientinnen, bei verminderter Widerstandskraft oder bei Verweigerung einer Polychemotherapie eingesetzt (114).

Mit einer Remissionsquote von 25 - 40 % stellte sich Cisplatin als eines der wirksamsten Chemotherapeutika bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen heraus.

Mit dieser Therapie verlängerte sich die Überlebenszeit bei Respondern auf durchschnittlich 9 Monate.

Nonresponder überlebten circa 3,2 Monate.

Zur Wirksamkeitskontrolle der Cisplatintherapie schlägt

FISH (42) die Bestimmung von Haptoglobin- und $\alpha 1$ -Glykoproteinsäure im Serum vor. Er entdeckte die Korrelation zwischen der Größe des Ovarialkarzinoms und dem Anstieg bzw. dem Abfall dieser Parameter unter der Cisplatintherapie.

Beachtenswerte Nebenwirkungen waren hier Erbrechen, Übelkeit, Nieren- und Knochenmarkstoxizität. Nieren- und Knochenmarkstoxizität traten häufig bei chemotherapeutisch intensiv vorbehandelten Patientinnen auf. Mit einer forcierten Diurese konnte die Nierentoxizität abgeschwächt werden.

Die Remissionsrate von Cisplatin scheint dosisabhängig zu sein. Denn hochdosierte Cisplatingaben ($100 - 120 \text{ mg/m}^2$, i.v. Bolus) konnten bei Patientinnen noch in 30 % Remissionen erzielen, die gegenüber der Cisplatin-Standardtherapie refraktär waren (4, 5, 50).

Auch das neue VP-16-213 erwies sich nach fehlgeschlagener Cisplatin-Standardtherapie in 22 % der Fälle erfolgreich. Bei 23 Patientinnen wurden 1 Voll-, 4 Teilremissionen und 9 Krankheitsstabilisierungen erzielt. Die mittlere Remissionsdauer der Responder jedoch war mit 20 Wochen (Streubreite 13 - 56) relativ kurz. Durchschnittlich betrug die Gesamtüberlebenszeit 32 Wochen, für Responder 45 Wochen. An Nebenwirkungen traten nur geringe Übelkeit und Erbrechen auf (52). Selbst Cyclophosphamid, in moderater Dosierung (40 mg/kg , i.v., alle = Wochen) erreichte bei noch nicht chemotherapeutisch vorbehandelten Ovarialkarzinomen im Stadium III und IV beachtliche Erfolge. Unter dieser Therapie kam es bei 56 Patientinnen zu 19 Vollremissionen und 17 Teilremissionen. An unerwünschten Wirkungen wurden in 100 % eine Alopecie, in 18 % eine Hämatotoxizität, in 11 % eine Cystitis und in 4 % eine Sepsis beobachtet. Die mittlere Remissionsdauer betrug 11 Monate, die durchschnittliche Überlebenszeit 16 Monate (22).

Sekundär wirksame Monotherapien werden in Tab. 39 dargestellt.

Tab. 39: Wirksame Zweittherapien mit Monosubstanzen und ihre Erfolgsergebnisse nach fehlgeschlagenen Monochemotherapien

Therapie	Patientenzahl	Remission	Rem.-Dauer	Lit.
VP-16-213	23	4/23 (1 CR, 4 PR)	5	52
		1. Zyklus: 100 mg/m ² , p.o., Tag 1 - 3		
		2. Zyklus: 150 g/m ² , p.o., Tag 1 - 3		
		ab 3. Zyklus 200-240 mg/m ² , p.o., Tag 1-3		
CISPLATIN	32	11/32		15
		100-120 mg/m ² , i.v.		
HEXA-METHYLMELAMIN	21	4/21	1-5	58
		8 mg/kg, p.o., tägl., oder 8 mg/kg, p.o., Tag 1 - 14 Wiederholung alle 14 Tage		

Rem.-Dauer: Remissionsdauer

2.9.2.1.2.2 Polychemotherapien

Durch Kombination mehrerer Zytostatika mit verschiedenen Angriffspunkten im Zellstoffwechsel konnten die Therapieergebnisse bei Ovarialkarzinomen verbessert werden. Die Erfolge mit multiplen Behandlungsvariationen betrugen in den letzten Jahren zwischen 22 - 85 %. Komplette Remissionsraten schwankten zwischen 10 - 65 %, abhängig von den verschiedenen Prognosefaktoren. Unter all diesen Therapieberichten befinden sich jedoch nur eine geringe Anzahl randomisierter Studien. Diese können in vier Hauptgruppen eingeteilt werden (122):

- Monotherapie versus Polychemotherapie
- Polychemotherapie versus Polychemotherapie
- Polychemotherapie nach fehlgeschlagener Bestrahlungs- oder Chemotherapie mit Alkylantien
- Polychemotherapie als Erstbehandlung

Monotherapie versus Polychemotherapie

Ergebnisse randomisierter Studien werden in Tab. 40 wiedergegeben.

Erstmals berichtete YOUNG 1978 über den deutlichen Vorteil einer Poly- gegenüber einer Monotherapie. Mit der 4er Kombination HexaCAF konnte gegenüber der Melphalan-Monotherapie die Gesamtremissionsrate von 54 % auf 75 %, die Vollremissionsrate von 16 % auf 33 % und die mittlere Überlebenszeit von 17 auf 29 Monate gesteigert werden. Neben der besseren Wirksamkeit hatte die Kombinationsbehandlung aber auch höhere Nebenwirkungen bezüglich Erbrechen, Übelkeit, Alopezie und Hämatoxizität (124).

Tab. 40: Polychemotherapie versus Monotherapie bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Ovarialkarzinomen im Stadium III und IV

THERAPIE	PAT.- ZAHL	REMISSIONEN	ÜZ	AUTOR	JAHR	LIT.
HexaCAF L-PAM	80	33 % CR, 42 % PR 16 % CR, 38 % PR	29 17	YOUNG	1978	(124)
CHF L-PAM		83 % PR 58 % PR	14 9	DELGADO	1979	(33)
AC A	111	-	-	EDMONSON	1979	(36)
A-L-PAM	142	67 % PR 40 % PR	16,8 10,7	TROPE	1981	(108)
CHAD	123	40 % CR, 27 % PR 15 % CR, 12 % PR	21 10	VOGL	1981	(112)
P AP	18 18	22 % CR + PR 67 % CR + PR	20 23	COHEN	1983	(24)
TMtx	17	24 % CR + PR	11			
P AP	25	23 % CR, 15 % PR 25 % CR, 33 % PR	-	NISHIMURA	1983	(81)
HAP	53	38 % CR + PR 66 % CR + PR	-	CARMOPEREIRA	1983	(21)
L-PAM L-PAM+H AC	233 32	20 % CR, 17 % PR 28 % CR, 24 % PR CR, 17 PR	12,3 13,5 14,2	OMURA	1983	(82)
P P+Chl	112	21 % CR, 37 % PR 29 % CR, 29 % PR	20 % am Leben	WILTSHAW	1983	(120)
L-PAM CHAD	245	21 % CR, 19 % PR 38 % CR, 24 % PR	12 24	VOGL	1983	(110)
L-PAM CMF	413	15 % CR, 9 % PR 18 % CR, 17 % PR	20 20	BRODOVSKY	1984	(12)
Chl PAC	85	15 % CR, 11 % PR 26 % CR, 42 % PR	11 11	WILLIAMS	1985	(116)

ÜZ: durchschnittliche Überlebenszeit in Monaten;
HexaCAF: Hexamethylmelamine, Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil;
A: Adriamycin; C: Cyclophosphamid; Chl: Chlorambucil; H: Hexamethylmelamine;
L-PAM: Melphalan; P: Cisplatin; Mtx: Methotrexat, T: Thiotepa;

NISHIMURA (1983) stellte nur hinsichtlich der Remissionsinduktion die Überlegenheit der Adriamycin/Cisplatin-Kombination gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie fest (81).

In der bisher am längsten gelaufenen, prospektiv randomisierten Studie verglich VOGL (1983) das CHAD-Schema mit Melphalan. Die Polychemotherapie erbrachte signifikant höhere, komplette Remissionsraten, insbesondere bei älteren Patientinnen mit großen Resttumoren. Überraschenderweise war jedoch die 4-Jahres-Überlebensrate in beiden Gruppen nahezu gleich (110).

Die Gegenüberstellung CMF versus Melphalan (BRODOVSKY, 1984) ergab, daß Voll- und Teilremissionsraten sowie Überlebenszeiten bei beiden Methoden gleich waren (12). Patientinnen im Stadium IV sprachen vermehrt auf die Kombinationstherapie an.

Histologische Differenzierungsgrade hatten keinen Einfluß auf die Überlebenszeiten (12).

WILLIAMS (1985) stellte unter dem PAC-Schema gegenüber der Chlorambucil-Monotherapie eine wesentlich höhere Gesamtremissionsrate fest. Trotzdem waren die Überlebenszeiten durchschnittlich gleich lang, die Überlebenszeitkurven fast identisch. Die Polychemotherapie hingegen war wesentlich toxischer (116).

Polychemotherapie versus Polychemotherapie

Vergleiche der Polychemotherapien untereinander wurden erst in den letzten Jahren durchgeführt. Tab. 41 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse randomisierter Studien bei Ovarialkarzinomen im Stadium III und IV.

NEIJT stellte 1984 einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Remissionsraten für das CHAP-Schema im Vergleich zum HexaCAF-Schema fest. Nach 4 Jahren jedoch wa-

ren die Überlebensraten in beiden Therapiegruppen gleich (77).

Zwischen der Melphalan/Cisplatin- und der HAC-Kombination stellte EDWARDS (1983) bezüglich der Ansprech- und Überlebensraten keinen Unterschied fest. Die Ergebnisse in beiden Gruppen wurden jedoch erheblich von den Prognosefaktoren beeinflusst (37).

BRUCKNER (1983) verglich das CHAP-Schema mit der Adriamycin/Cisplatin-Kombination bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv. Es zeigte sich, daß Patientinnen mit undifferenzierten Tumoren unter der CHAP-Behandlung wesentlich länger überlebten (14).

Keine Überlegenheit zeigte das HAP- gegenüber dem AP-Schema (NEIJT, 1984). Daraus resultiert nur eine geringe Wirkung bei den Ovarialkarzinomen, welche bereits erfolglos mit Alkylantien vorbehandelt worden waren. Die Lebensverlängerung war mit durchschnittlich 6 Monaten sehr kurz, die Lebensqualität wegen vieler Nebenwirkungen schlecht. Die Erfolgsrate beider Therapien betrug nur 20 % (78).

Dieses Ergebnis steht allerdings im Gegensatz zu früher erzielten Remissionsraten (≥ 40 %) mit demselben Schema unter ähnlichen Bedingungen (3, 78).

Die Gegenüberstellung der Polychemotherapien AC versus AP erbrachte fast die gleichen Ergebnisse. Remissionen hielten durchschnittlich 12 Monate, mittlere Überlebenszeiten 15 Monate an (94).

Tab. 41: Polychemotherapien versus Polychemotherapien und ihre Ergebnisse in randomisierten Studien

THERAPIE	PAT.-ZAHL	REMISSIONEN	ÜZ	AUTOR	JAHR	LIT.
AP	57	43 % CR, 35 % PR	18	BRUCKNER	1983	(14)
CHAP		57 % CR, 26 % PR	25			
L-PAM+P	153	37,8 % CR	29,6	EDWARDS 1983	1983	(37)
HAC		31,0 % CR	26,4			
CHAP-5	186	40 % CR, 40 % PR	26,1	NEIJT	1984	(77)
HexaCAF		19 % CR, 31 % PR	19,6			
HAP	45	20 % CR + PR	6	NEIJT	1984	(78)
AP		20 % CR + PR	6			
AC	70	30 % CR + PR	15	SALZER	1985	(94)
AP		30 % CR + PR	15			

Üz: Überlebenszeit in Monaten
Abkürzungen: Erläuterungen in Tab. 40

Polychemotherapie nach fehlgeschlagener Bestrahlungs- oder Chemotherapie mit Alkylantien

Über die Erfolgsraten der wichtigsten Polychemotherapien, welche nach fehlgeschlagenen Alkylantiengaben als Zweitbehandlung eingesetzt wurden, gibt Tab. 42 Auskunft. Mit keiner dieser Therapien konnten deutlich überlegene Ergebnisse erzielt werden. Häufig hohe Remissionsraten dürfen nicht über die meist kleinen Patientenzahlen und die nur kurzen Remissionsdauern hinwegtäuschen.

Polychemotherapie als Erstbehandlung

Eingesetzt wurden zur Erstbehandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome unterschiedlichste Polychemotherapien als 2er-, 3er- und 4er-Kombinationen. Dabei werden Therapieschemata mit und ohne Cisplatin unterschieden (Tab. 43 + 44).

Bei einigen Studien ist die Fallzahl relativ klein; andere geben nur einen Vorabbericht wieder. Durchschnittlich schneiden jedoch Cisplatin-haltige Kombinationen hinsichtlich der Remissionsraten (zwischen 50 - 90 %) besser als die anderen Schemata ab.

Tab. 42: Polychemotherapien und ihre Ergebnisse nach erfolgloser Vorbehandlung mit Alkylantien

THERAPIE	PAT.- ZAHL	REMISSIONEN	REM.- DAUER	UZ	AUTOR	JAHR	LIT.	
AP	20	42 %	PR	3-14	-	BRISCOE	1978 (11)	
AP	43	36 % CR	+ PR	-	7	BRUCKNER	1981 (15)	
AP	20	25 % CR	+ PR	-	7,2	NEIJT	1981 (80)	
PAF	103	48 % CR	+ PR	5,8	12	ALBERTS	1979 (3)	
CHAD	35	20 % CR	29 %	PR	6	-	KANE	1979 (60)
CHAD	21	14 % CR	35 %	PR	-	15	BRUCKNER	1982 (14)
CHAD	12	8 % CR	25 %	PR	-	15	RICHMAN	1986 (92)
HAP	27	22 % CR	19 %	PR	-	7,5	BERNATH	1982 (7)
HAP	21	19 % CR	+ PR	-	5,3	NEIJT	1982 (80)	
HP	38	24 % CR	31 %	PR	8	10,8	VOGL	1982 (111)
HP	10	20 % CR	+ PR	7	-	-	LOPEZ	1981 (67)
HP	38	7 % CR	28 %	PR	4,5	-	LUND	1982 (68)
HexaPVB	36	22 % CR	25 %	PR	10,2	16	SURWIT	1983 (106)

REM.-DAUER und ÜZ: Remissionsdauer und Überlebenszeit in Monaten
Therapieabkürzungen: siehe Tab. 40;
HexaPVB: Hexamethylmelamine, Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin;

Tab. 43: Erstbehandlungen mit nicht Cisplatin-haltigen Therapieschemata und ihre Ergebnisse

THERAPIE	PAT.-ZAHL	REMISSIONEN CR + PR (%)	ÜZ	AUTOR	JAHR	LIT.
AC	61	22 (36)	13	ALBERTS	1979	(3)
AC	41	34 (83)	24	PARKER	1980	(89)
MF	48	12 (25)	12	PARK	1980	(88)
MFd	48	15 (31)	12	PARK	1980	(88)
CHM	120	38 (32)	12	SCOTT	1981	(99)
CAF	71	21 (30)	-	BRUCKNER	1979	(16)
HAC	71	22 (31)	26	EDWARDS	1983	(37)
HexaCAF	40	30 (75)	29	YOUNG	1978	(124)
HexaCAF	28	10 (36)	10	CARMOPEREIRA	1981	(23)
HexaCAF	88	44 (50)	20	NELJT	1984	(77)

ÜZ: Überlebenszeit in Monaten;

D : Dactinomycin;

Erläuterung der Therapieabkürzungen in Tab. 40;

Tab. 44: Erstbehandlungen mit Cisplatin-haltigen Therapieschemata und ihre Ergebnisse

THERAPIE	PAT.-ZAHL	REMISSIONEN CR + PR (%)	ÜZ	AUTOR	JAHR	LIT.
AP	15	12 (80)	19	BRUCKNER	1983	(13)
Ch1+P	32	18 (56)	-	BRUCKNER	1981	(15)
PC	21			DECKER	1982	(32)
CHLAP	35	19 (54)	-	BARKER	1981	(5)
PAC	39	24 (61)	23	EHRlich	1980	(38)
PAC	35	60 % CR	20 % PR	WILLIAMS	1982	(117)
PAC	13	31 % CR	46 % PR	KLEINMANN	1983	(63)
CHAP	46	44 (96)	19	GRECO	1981	(45)
CHAP-5	84	66 (79)	31	NEIJT	1984	(77)
CHAF	12	11 (92)	13	GRECO	1981	(45)
L-PAM+P	82	27 (38)	30	EDWARDS	1983	(37)
P+4'A	29	21 % CR	45 % PR	MARTONI	1984	(74)
C+IP	5	-	-	ALBERTS	1985	(1)
CHAP	23	30 5 CR	8,6 % PR	RICHMAN	1986	(92)

ÜZ: Überlebenszeit in Monaten;
 4'A: 4'Epi-Doxorubicin; CP: Carboplatin; IP: Iproplatin;
 weitere Therapieerläuterungen siehe Tab. 40;

2.9.2.1.2.3 Sequenztherapie

Über Sequenztherapien wird bis jetzt nur ganz vereinzelt berichtet (49, 62).

In einer randomisierten Studie verglich KLAASSEN (62) eine Kombinations- mit einer Sequenztherapie bestehend aus Methotrexat, Leukoverin, 5-Fluorouracil und Melphalan (Abb. 17 + 18) bei 108 Ovarialkarzinomen im Stadium III und IV mit Resttumoren ≥ 2 cm.

Methotrexat	360 mg/m ² , i.v. Inf. über 24 h anschließend	Tag 1
Leukoverin	25 mg, p.o. alle 6 Std. x 4	
5-Fluorouracil	600 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Melphalan	8 mg/m ² , p.o.	Tag 1 - 4

Wiederholung	alle 4 - 6 Wochen	
--------------	-------------------	--

Abb. 17: Kombinationstherapie

Melphalan	8 mg/m ² , p.o. alle 4 - 6 Wochen; falls ohne Toxi- zität Dosissteigerung auf 12 mg/m ² , p.o. im folgenden Zyklus, bei Progression:	Tag 1 - 4
5-Fluorouracil	600 mg/m ² , i.v. 1 x wöchentlich bei Progression:	
Methotrexat	360 mg/m ² , i.v., Infusion über 24 h, gefolgt von	
Leukoverin	25 mg, p.o. alle 6 Std. x 4; Wiederholung alle 2 Wochen; falls ohne Toxizität, Dosissteige- rung im nächsten Zyklus auf 720 mg/m ² , dann auf 1080 mg/m ² .	

Abb. 18 : Sequenztherapie

Eine vorläufige Analyse nach 2 Monaten ergab:

Tab. 45:

	Kombinations- therapie (%)	Sequenzthe- rapie (%)
Vollremissionen	12 (21)	12 (23)
Teilremissionen	9 (16)	12 (23)
Progression	35 (63)	28 (54)
Gesamte Patientenzahl	56 (100)	52 (100)
Remissionszeiten in Wochen		
bei Vollremission	44,2 $\pm$ 11,0	33,3 $\pm$ 7,2
bei Teilremission	32,9 $\pm$ 8,8	15,4 $\pm$ 2,8
Remissionszeit im Mittel	42,8 $\pm$ 7,2	30,9 $\pm$ 5,2
Dauer der Krankheits- stabilisierung bei Non- respondern	21,8 $\pm$ 2,9	18,0 $\pm$ 5,9

Remissionen und Remissionszeiten waren mit beiden Methoden ohne signifikanten Unterschied. Damit ist das Gesamtergebnis der Sequenzbehandlung nicht schlechter als das der Kombinationsbehandlung. Letztere war schwieriger zu handhaben und auch toxischer.

Der randomisierte Vergleich einer Sequenz- und einer Kombinationstherapie mit Chlorambucil und Cisplatin (Tab. 46 + Abb. 18) bei Ovarialkarzinomen im Stadium III und IV ergab folgendes Resultat:

Tab. 46: Ovarialkarzinome mit Resttumorgröße ≤ 2 cm

	Sequenz- therapie (%)	Kombinations- therapie (%)
Resttumor ≤ 2 cm:		
Vollremission	7 (12,3)	12 (16,9)
Teilremission	6	5
Progression	44	55
Totale Patientenzahl	57	71
Resttumor ≥ 2 cm		
	Erst- behandlung	Zweit- behandlung
Vollremission	16	2
Teilremission	16	9
Progression	36	54
Totale Patientenzahl	68	65

Kombinationstherapie:

Chlorambucil	7,5 mg/m ² , p.o.	Tag 1 - 14
Cisplatin	50,0 mg/m ² , i.v. (plus Antiemetika + Hydratation)	Tag 14
Wiederholung alle 4 Wochen		

Sequenztherapie:

Chlorambucil	7,5 mg/m ² , p.o.	Tag 1 - 14
Wiederholung alle 4 Wochen		
bei Progression:		
Cisplatin	50,0 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Wiederholung alle 4 Wochen		

Abb. 19: Therapieschemata für die Kombinations- und die Sequenztherapie

Die mittlere Überlebenszeit für beide Gruppen betrug zwischen 65 - 70 Wochen. Patientinnen mit Resttumoren $\leq$ 2 cm überlebten durchschnittlich 85 Wochen.

Unter der Kombinationsbehandlung dauerten die Remissionen im Mittel 42 Wochen an; bei der Sequenztherapie trat unter der Erstbehandlung die Progression durchschnittlich nach 28 Wochen ein.

Nebenwirkungsreicher war die Kombinationstherapie.

In der Gesamtbeurteilung konnte kein signifikanter Vorteil für eine der beiden Behandlungsarten festgestellt werden (49).

2.9.2.1.3 "Second-line"-Chemotherapien

Nach erfolgloser Alkylantientherapie bieten allein Cisplatin-haltige Schemata Aussicht auf eine Vollremission (92, 109).

War der Tumor unter Cisplatin-haltiger Behandlung progredient, so war im allgemeinen auch bei Einsatz anderer Chemotherapeutika keine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufes mehr zu erreichen (8, 12, 18, 61, 86, 109). Abweichendes wurde in den letzten Jahren nur mit neuen Zytostatika und dem HMF-Schema (Hexamethylmelamine, Methotrexat und 5-Fluorouracil) erreicht (17, 20, 85).

Mit dem neuen Chemotherapeutikum 5'-Desoxy-5-Fluorouridin kam BRUIJN (17) bei 12 Ovarialkarzinomen, die gegenüber dem HexaCAF-Schema refraktär waren, zu 2 Teilremissionen und 4 Krankheitsstabilisierungen mit folgendem Schema:

5'dFurd	3000 ng/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
	als Kurzinfusion über 10 Min.	

An Nebenwirkungen waren gastrointestinale, neurologische und hämatologische Störungen zu beobachten. Ein Patient verstarb unter dieser Therapie an einer Myelosuppression. Metabolisierungszeit, Ausscheidungszeit und Toxizität korrelierten miteinander.

Remissionsdauer und Überlebenszeit der Patientinnen werden nicht beschrieben.

Bei 2 von 13 Ovarialkarzinomen, die unter einer PAC-Behandlung progredierten, erreichte CARLSON (20) mit Hexa-

methylnmelanine, Methotrexat und 5-Fluorouracil (Abb. 20) 2 Vollremissionen von 12monatiger Dauer. Die Überlebenszeit betrug 16 Monate.

2 von 3 Patientinnen, die HMF plus ^{32}P (Phosphor) intraperitoneal erhalten hatten, wiesen 12- bzw. 27monatige Teilremissionen auf.

^{32}P und PC (Cisplatin, Cyclophosphamid, Abb. 21) mit HMF alternierend eingesetzt, waren bei 5 von 5 Patientinnen erfolgreich. Die Teilremissionsdauern betrugen zwischen < 12, 19 und 42 Monaten.

Schwere Myelo- und Neurotoxizität traten bei fast allen Patientinnen auf.

Hexamethylmelamine	150 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 14
Methotrexat	40 mg/m ² , i.v.	Tag 1 + 8
5-Fluorouracil	600 mg/m ² , i.v.	Tag 1 + 8
Blutbildkontrolle Tag 8		
Weiterbehandlung vom Ergebnis abhängig.		
Wiederholung alle 28 Tage		

Abb. 20: HMF-Schema

Cisplatin	50 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	1000 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Wiederholung alle 28 Tage		

Abb. 21: PC-Schema

OZOLS (85) berichtete 1985, daß eine hochdosierte Cisplatin- und Carboplatin-Kombination bei fortgeschrittenen, gegenüber Cisplatin-Standardtherapien refraktären Ovarialkarzinomen noch zu Remissionen führen kann.

19 Patientinnen wurden wie folgt behandelt:

	High dose cisplatin	High dose carboplatin
Hydration	250 ml/h normal saline with 20 mEq KCl/ continuously for 6 days	150 ml/h normal saline for 2 days
Diuretic	20 mg furosemide I.V. 30 min prior to cisplatin	None
Dose and vehicle	40 mg/m ² in 250 ml 3 % saline over 30 min qd x 5. Repeat cycles every 28-35 days	400 mg/m ² in 500 ml D ₅ W continuous 24 h infusion qd x 2. Repeat cycles every 35 days
Total dose	200 mg/m ² per cycle	800 mg/m ² per cycle

Abb. 22: Hochdosierte Cisplatin- und Carboplatin-Therapie nach OZOLS

Objektive Remissionen wurden bei 6 von 19 (32 %), Krankheitsstabilisierung bei weiteren 8 (42 %) Patientinnen beobachtet.

Die mittlere Remissionsdauer betrug 5 Monate (Streubreite: 3 - 26), die mittlere Überlebenszeit lag bei 12 Monaten, Responder (Remission, Krankheitsstabilisierung) überlebten durchschnittlich 16 Monate. Keine Erfolge wurden bei den Ovarialkarzinomen erzielt, welche schon mit hochdosiertem Cisplatin vorbehandelt worden waren.

Nebenwirkungen unter dieser Therapie waren zum Teil dosislimitierend. Cisplatin rief besonders Neuropathien und Nephrotoxizität, Carboplatin reversible Myelosuppressionen hervor. Obwohl Carboplatin ein Cisplatin-Analogon ist, führte es weder zu peripheren Neuropathien noch zur Nephrotoxizität.

Zwischen beiden Zytostatika konnte in vitro eine Kreuzresistenz nachgewiesen werden.

2.9.2.1.4 Rezidivtherapie

Rezidiert ein Ovarialkarzinom nach erfolgreicher Vorbehandlung, so führt eine erneute Chemotherapie in etwa einem Drittel der Fälle wieder zu Remissionen.

Die Zytostatikaauswahl richtet sich jetzt nach dem Allgemeinzustand der Patientin, dem Rezidiv und nach der Ersttherapie. Ein Zytostatikasensibilitätstest kann in diesem Fall besonders hilfreich sein (18, 109).

Vor Chemotherapiebeginn ist der intraabdominelle Befund durch eine Probelaaparotomie zu erheben. Nur bei Fernmetastasen kann sich die Abklärung des Abdomens auf das Computertomogramm und eine Laparoskopie beschränken. Jedoch sollte eine weitgehende Tumorresektion angestrebt werden (109).

2.9.2.2 Chemotherapie maligner Stromatumoren des Ovars

Chemotherapie maligner Granulosa-Theca-Zell-Tumoren

Die Rolle der chemotherapeutischen Behandlung dieser Karzinome ist bis jetzt unbestimmt, da sie nur in Einzelfällen bei Rezidiven oder fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt wurde. Tab. 47 gibt einen Überblick über angewandte Chemotherapien und ihre Erfolgsraten.

Tab. 47: Chemotherapie maligner Granulosa-Theca-Zell-Tumoren

Autor	Lit.	Jahr	Therapie	Remission	Pat.-Zahl
MALKASIAN	(70)	1974	Ersttherapie: CYC oder L-PAM Zweittherapie: L-PAM, 5-FU, D	3 PR 1 PR	13 4
SCHULMAN	(98)	1974	PAC	1 PR	1
SCHWARTZ	(97)	1976	L-PAM T FDC	1 PR 1 PR 2 PR	9 4 2
DISAIA	(34)	1978	A	2 CR	1
CAMLIBLE	(19)	1983	PAC	1 CR	1
COLOMBO	(26)	1986	PVB	6 CR 3 PR	11

Mit einem etwas größeren Patientengut sind nur 3 Studien in der Literatur beschrieben (19, 70, 86). Die Remissionen dauerten mit Ausnahme bei COLOMBO nur sehr kurz an.

Beachtenswert ist eine von DISAIA (34) erzielte Remission, die selbst nach fehlgeschlagener Bestrahlungs- und Chemotherapie mit Melphalan und 5-Fluorouracil eintrat.

Dabei wurden 1 Jahr lang 70 mg Adriamycin alle 3 Wochen intravenös injiziert.

COLOMBO berichtet 1986 über eine 81 %ige Remissionsrate unter dem PVB-Schema (Abb. 23). Von 11 Patientinnen erlangten 6 Vollremissionen und 3 Teilremissionen. Die Remissionsdauer lag zwischen 6 - 36 Monaten.

An Nebenwirkungen traten schwere hämatologische Störungen auf, welche in 2 Fällen sogar zum Tode führten. Er-

brechen, Übelkeit und totale Alopezie beobachtete man bei fast allen Patientinnen. Möglicherweise ist eine Lungenfibrose auf die Bleomycinbehandlung zurückzuführen. Tumorrezidive konnten in keinem Fall erfolgreich behandelt werden. Alle Patientinnen verstarben kurz darauf.

Cisplatin	20 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
	Kurzinf. von 60 Min.	
Vinblastin	0,2 mg/kgKG, i.v.	Tag 1 - 2
Bleomycin	30 mg, i.v.	Tag 1
	Inf. über 24 h	
Bleomycin	30 mg, i.v.	Tag 1 + 15
	Bolus	
	Wiederholung alle 3 Wochen	

Abb. 23: PVB-Schema nach COLOMBO (26)

Chemotherapie maligner Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren

Die Chemotherapie der Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren ist sehr selten beschrieben, da ihre Therapie der Wahl die Operation ist.

9 dieser Tumoren wurden von RUTLEDGE (1976) mit Vincristin, Aktinomycin D und Cyclophosphamid therapiert, 5 Patientinnen als Erstbehandlungen, 4 Patientinnen als Zweitbehandlung. Darunter erzielt er bei 2 Rezidivtumoren eine Vollremission (122).

PRIDE berichtet 1982 über eine 22 Monate anhaltende Vollremission eines Sertoli-Leydig-Zell-Tumors unter der nebenwirkungsarmen BV-CAP-Therapie (90) (Abb. 24).

Drug	Course No. 1			Course No. 2, day 21	Course No. 9 (second look)
	Day 1	Day 2	Day 3		
Bleomycin infusion*	15 U IV/24 hr	15 U IV/24 hr	15 U IV/24 hr	Repeat cycle for eight courses	—
Vincristine	1 mg IV/m ²	—	—		1 mg/m ²
Cytosar	—	—	500 mg IV/m ²		1,000 mg/m ²
Adriamycin	—	—	50 mg IV/m ²		—
Cis-platinum†	—	—	50 mg IV/m ²		50 mg/m ²

Abb. 24: BV-CAP-Schema nach PRIDE (90):

2.9.2.3 Chemotherapie maligner Keimzelltumoren des Ovars

Chemotherapeutische Erfahrungen bei malignen Teratomen und endodermalen Sinustumoren bestehen erst seit einigen Jahren. Angewandte Schemata und ihre Erfolge gehen aus Tab. 48 hervor.

Über die Behandlung von endodermalen Sinustumoren liegen die meisten Erfahrungen mit dem VDC-Schema vor. GERSHENSON berichtet 1985 über die postoperative Behandlung von 80 Nicht-Dysgerminomen mit VDC (Abb. 25) (43).

66 Patientinnen erhielten VDC postoperativ als Primärtherapie; davon erlangten 46 eine objektive Remission. Im Stadium I betrugen die Remissionsquoten 86 % (39/45), im Stadium II 50 % (12/24), im Stadium III und IV 50 % (1/2).

Der histologische Typ spielte im Stadium I für den Therapieerfolg anscheinend keine Rolle. In fortgeschrittenen Stadien jedoch schnitten unreife Teratome deutlich besser ab als die anderen Karzinome.

14 Patientinnen erhielten das VDC-Schema als Zweittherapie. Remissionen wurden hier in 57 % (8/14) erzielt, mit einer Dauer von 101 - 154 Monaten.

Endodermaler Sinustumor

THERAPIE	PAT.-ZAHL	TUMORSTADIUM	REMISSIONEN CR + PR; %)	ÜZ	AUTOR	LIT.
VDC	12	I, IIa	-	14-36	SLAYTON	(101)
	80	I, II, III	70	162	GERSHENSON	(43, 44)
CDF	5	I, III	40	145	GERSHENSON	(43)
	8	Ia-IV	100	3-33	WILTSHAW	(121)
	24	II, IV	43	8-22	SLAYTON	(101)
VBP	11	I-IV	90	3-18	WILLIAMS	(118)
	7	I-II	100	17-37	VRIESENDORP	(113)
<u>Mischtumoren und maligne Teratome</u>						
VDBP	14	Ia-IV	73	4-48	BRADOFF	(10)
VDC	5	II-III	100	40-98	DARA	(31)
	8	I-III	88	12-37	SLAYTON	(101)
	12	Ia-IV	82	16-68	CURRY	(30)
MDChI	12	Ia-IV	89	15-114	CREASMAN	(28)
VP 16 + P	3	I-III	100	9-50	SMITH	(102)

ÜZ: Überlebenszeit in Monaten;

B: Bleomycin; C: Cyclophosphamid; Chl: Chlorambucil; D: Aktinomycin D; F: 5-Fluorouracil; M: Methotrexat; P: Cisplatin; V: Vinblastin; VP 16: VP 16;

In einigen Fällen traten therapiebegleitend Stomatitis, hämorrhagische, neurologische und hämatologische Störungen auf. Fast alle Patientinnen litten an milder Übelkeit und Erbrechen.

Vincristin	1,5 mg/m ² , i.v. wöchentlich x 10	
Aktinomycin D	0,5 mg/d, i.v. alle 4 Wochen	Tag 1 - 5
Cyclophosphamid	5-7 mg/kg, i.v. alle 4 Wochen	Tag 1 - 5

Abb. 25: VDC-Schema nach GERSHENSON (43)

Eine außerordentliche Erfolgsrate (100 %) erzielte VRIESENDORP (113) mit seinem PVB-Schema (Abb. 26) bei 7 Keimzelltumoren. Erreicht wurden dreimal als Zweittherapie und viermal als Ersttherapie 5 Vollremissionen und 2 Teilremissionen zwischen vorerst 17 - 37 Monaten.

Cisplatin	20,0 mg/m ² , i.v. Inf. über 4 h	Tag 1 - 5
Vinblastin	0,2 mg/kg, i.v. Bolus	Tag 1 + 2
Bleomycin	30,0 mg, i.v. Wiederholung alle 4 Wochen, 4 Zyklen Achtung: Nach Cisplatingabe Patient hydrieren!	Tag 2, 9, 16

Abb. 26: PVB-Schema nach VRIESENDORP (113)

Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren im allgemeinen ernst zu nehmen. Alle Patientinnen litten an Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Alopezie, Hautpigmentation, Myalgien, Parästhesien oder an einem Subileus. Auch hämatologische Störungen traten vereinzelt auf.

Mit der MDChI-Kombination erzielte CREASMAN (28) in frühen Tumorstadien sehr hohe Remissionsraten (89 %) mit langer Überlebenszeit. Bei fortgeschrittenen Karzinomen blieb auch diese Therapie wenig erfolgreich.

Mit dem VDBP-Schema erzielte BRADOFF (10) bei 10 von 17 behandelten Keimzelltumoren gute Ergebnisse. Auch hier war die Remissionsrate stadienabhängig. Schlechter Allgemeinzustand der Patientin und fortgeschrittenes Karzinom waren prognostisch ungünstig.

SMITH (1984) setzte VP 16-213 und Cisplatin dreimal als Zweittherapie mit Erfolg ein (102).

Bei Methotrexat / Aktinomycin D / Chlorambucil oder Vinblastin / Bleomycin / Cisplatin - refraktären Karzinomen konnten 3 objektive Remissionen von 9 - 50 Monaten erzielt werden. Das Therapieschema bestand zunächst aus:

VP 16-213	100 mg/m ² , i.v.	Tag 1 - 5
Bleomycin	20 U /m ² , i.v.	Tag 1,8,15
Adriamycin	40 ng/m ² , i.v.	Tag 1
Cisplatin	20 mg/m ² , i.v.	Tag 1 + 5

Wiederholung alle 28 Tage

Nach einigen Zyklen reduzierte man die Kombination auf VP 16-213 und Cisplatin.

Unerwünscht und gravierend waren Myelosuppression, Neuro- und Nephrotoxizität.

Chemotherapie maligner Dysgerminome

Nur metastasierte Dysgerminome bzw. ausgedehnte Tumorrezidive wurden bis jetzt polychemotherapiert (122). COHEN berichtet 1977 über den erfolgreichen Einsatz einer Bleomycin/Vincristin-Kombination bei einem bestrahlungsrefraktären Dysgerminom (25). Nach Erreichen der Bleomycinhöchstdosis erhielt die Patientin 3 Jahre lang Vincristin und Methotrexat als Erhaltungstherapie. 2 Jahre nach Behandlungsende war diese Patientin immer noch erscheinungsfrei.

Chemotherapie ovarieller Chorioncarcinome

Bei diesen äußerst seltenen und prognostisch ungünstigen Tumoren ist die Chemotherapie Mittel der Wahl. LI (64) und ROSS (93) beschrieben für diese Karzinome eine hohe chemotherapeutische Effizienz, insbesondere für Methotrexat und Aktinomycin D. Das MAC-Schema (Abb. 27) hat sich besonders für fortgeschrittene Stadien bewährt (122).

Methotrexat	0,3 mg/kg,	i.v.	Tag 1 - 5
Aktinomycin D	0,09 ng/kg,	i.v.	Tag 1 - 5
Cyclophosphamid	4,0 mg/kg,	i.v.	Tag 1 - 5

Abb. 27: MAC-Schema

Zur Behandlung therapierefraktärer Karzinome wurde das PVB-Schema als second-line-Therapie eingesetzt (Abb.28).

Cisplatin	20 mg/m ² , i.v. alle 21 Tage	Tag 1 - 5
Vinblastin	9 mg/m ² , i.v. alle 21 Tage	Tag 1
Bleomycin	20 U /m ² , i.v. wöchentlich	Tag 1

Achtung: Vinblastin ist vor Bleomycin zu verabreichen!

Abb. 28: PVB-Schema nach SCHLAERTH (96)

Wegen seiner hohen Toxizität und seiner fehlenden Kreuzresistenz zum MAC-Schema sollte diese Behandlung den therapierefraktären Chorionkarzinomen vorbehalten bleiben.

2.9.2.4 Chemotherapie maligner Ovarialkarzinome während der Schwangerschaft

In der Literatur sind nur einige wenige Berichte über Ovarialkarzinome in der Schwangerschaft beschrieben (29, 76, 90, 122).

Diese Patientinnen wurden überwiegend operiert und eventuell zusätzlich bestrahlt.

Während der Schwangerschaft ist nur ein einziges Karzinom chemotherapiert worden. Es handelt sich hier um den von PIRDE (90) beschriebenen Sertoli-Leydig-Zelltumor (siehe Abb. 24).

2.9.2.5 Spätkomplikationen der Chemotherapie

Man beobachtete unterschiedlichste Spätkomplikationen, die teils auf die Behandlung, teils auf eine Änderung des Krankheitsverlaufes selbst zurückführen.

Wegen der therapeutisch verlängerten Überlebenszeiten konnten sich sogar Metastasen an für Ovarialkarzinome ungewöhnlichen Stellen, wie Knochenmark und Gehirn, ab-siedeln (75).

Nach Langzeitbehandlungen traten in einigen Fällen aku-te Leukämien ein. Bevorzugt erkrankten daran Patientin-nen mit mehr als 2jähriger Alkylantienbehandlung oder einer Bestrahlungstherapie. Das durchschnittliche Leu-kämierisiko dieser Patientinnen lag bei 0,3 %. Autop-tisch lag bei 2/3 dieser Patientinnen kein Ovarialtumor mehr vor (18, 41, 46, 91, 107).

Dieses Erkrankungsrisiko kann durch intermittierende Behandlungsschemata sowie durch Vermeidung von kombi-nierten Chemo- und Strahlentherapien gesenkt werden (122).

2.9.2.6 Zusatzbehandlungen zur Chemotherapie

Hormontherapie

Über günstige Auswirkungen von Gestagenen allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie wurde vielfach berichtet. Zuverlässige Ergebnisse liegen bisher jedoch nicht vor (18).

Da ein Teil der Ovarialkarzinome in den Metastasen Östro-gen- bzw. Gestagenrezeptoren enthält, können Hormone bei Tumorprogression unter anderen Behandlungsarten vor-teilhaft sein (109).

Keinen Vorteil bringt die Progesteron-Therapie bei ex-zessiv chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen (51).

Immuntherapie

Zur Behandlung von Ovarialkarzinomen wurden unterschiedlichste Immuntherapien eingesetzt. Die meisten waren jedoch unspezifisch. Erst in den letzten Jahren wird über spezifische Immuntherapien mit *Corynebacterium parvum* (6, 71), humanem, lymphoblastoidem Interferon (39) und Melphalan-Levamisole (48) berichtet. Auch kombinierte Chemo- und Immuntherapien wurden bereits durchgeführt (122). In randomisierten Studien konnte bis jetzt zweimal der positive Effekt einer Immuntherapie nachgewiesen werden (2, 27).

Die endgültige Effektivität der Immuntherapie ist jedoch noch nicht bewiesen und bedarf noch weiterer Erfahrung (122).

2.9.2.7 Dauer der Chemotherapie

Zuverlässige Daten über die notwendige Dauer der Chemotherapie liegen bisher nicht vor. In der Regel wird in den Stadien I + II ein bis maximal 2 Jahre, bei weiter fortgeschrittenen Karzinomen mindestens 2 Jahre behandelt. Die Beurteilung des Therapieerfolges ist frühestens nach Durchführung von 3 Zyklen möglich (18, 109).

2.9.2.8 "Second-look"-Operationen

Jede mit Chemotherapie erzielte Remission sollte vor Therapieende durch eine "second-look"-Operation abgesichert werden. Nötigenfalls ist noch vorhandenes Resttumorgewebe zu entfernen. Damit soll einer Sekundärresistenz des noch verbliebenen Tumorgewebes gegenüber weiteren Chemotherapien und einem erneuten Tumorwachs-

tum vorgebeugt werden.

Der günstigste Zeitpunkt für diesen Zweiteingriff liegt bei etwa 8 - 10 Monaten nach der Erstoperation.

Werden Vollremissionen durch "second-look"-Operationen bestätigt, ist die Weiterbehandlung in jedem Fall individuell zu entscheiden. In Frage kommen engmaschige Kontrolluntersuchungen, Bestrahlungen oder Erhaltungstherapien mit oralen Zytostatika.

Derzeit liegen keine gesicherten Daten durch vergleichende Studien über Weiterbehandlung nach Vollremissionen vor (18, 109).

2.9.2.9 Nachsorge für alle Ovarialkarzinome

Die Nachsorge und gegebenenfalls die Nachbehandlung sind bei keinem gynäkologischen Tumor so wichtig wie beim Ovarialkarzinom. Die außergewöhnlich hohe Rezidivrate primär ausgedehnter Ovarialtumoren einerseits und die Kontrolle der Chemotherapie andererseits erfordern eine ganz gezielte Überwachung.

Nachsorge bei radikal operierten Ovarialkarzinomen:

In der Regel werden hier gynäkologische Untersuchungen während der Chemotherapie alle 4 Wochen, später alle 3 Monate durchgeführt. Über Fortführung oder Änderung der Therapie wird alle 3 Monate neu entschieden. Diese Kontrollen sind in vierteljährlichem Abstand, bis 3 Jahre nach Therapieabschluß, durchzuführen. Im 4. und 5. Jahr erfolgen 3 Nachuntersuchungen, im 5. bis 7. Jahr jeweils 2 Nachuntersuchungen pro Jahr. Danach ist eine jährliche Kontrolle ausreichend.

Nachsorge bei nicht radikal operierten Ovarialkarzinomen:

Zur Kontrolle sollten hier zu den gynäkologischen Nachuntersuchungen das Computertomogramm, die Sono- und Szinigraphie, die Laparoskopie und Blutkontrollen eingesetzt werden. Die Häufigkeit dieser Untersuchungen ist am Einzelfall zu orientieren.

Bei unauffälligen Befunden wird jährlich eine Röntgenkontrollaufnahme des Thorax und ein Oberbauchsonogramm in den ersten 3 Jahren empfohlen. Der computertomographische Befund ist zumindest 12 Monate nach der Erstuntersuchung zu kontrollieren (18, 109).

2.9.3 Diskussion

Beim Ovarialkarzinom bestehen trotz großer chemotherapeutischer Fortschritte in den letzten Jahren immer noch Probleme in Diagnostik und Therapie.

Gerade beim Ovarialkarzinom entziehen sich viele, rasch wachsende Tumoren fast immer der Früherkennung. Eine ungewöhnlich große Zahl weit ausgedehnter Tumorfälle (80 %) mit schlechter Prognose und kurzer Überlebenszeit ist die Folge.

Die moderne Therapie des Ovarialkarzinoms beruht auf einer ausgewogenen Kombination von Operation, Chemotherapie und Bestrahlung. Erste Voraussetzung für einen Therapieerfolg ist die besonders sorgfältige, exakte und einheitliche Diagnostik vor, während und nach der ersten Operation. Auswahl, Art und Reihenfolge weiterer Therapiemaßnahmen sind davon entscheidend abhängig (18, 122). Wird chemotherapiert, so sollten vor Beginn in vitro Chemotherapieresistenztests durchgeführt werden.

Denn von den primär zytostatisch behandelten Ovarialkarzinomen zeigen trotz konsequenter Chemotherapie etwa 50 % eine Progression , welche auf eine Primärresistenz zurückzuführen ist. In vielen Fällen kann diese durch Tests ausgeschlossen werden (65, 69).

Die Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie hat sich neben den Risiken der Behandlung an an den von der Krankheit ausgehenden Gefahren zu orientieren. Dabei sind besonders beim Ovarialkarzinom die multiplen, prognostischen Parameter richtungsweisend (47, 49, 62, 94). Im einzelnen ergeben sich folgende Indikationen für die Chemotherapie:

Gut differenzierte Ovarialkarzinome in den Stadien Ia - Ib bedürfen keiner weiteren Therapie (57, 122).

Für wenig bzw. undifferenzierte Ovarialkarzinome im Stadium I, und für solche im Stadium Ic, II und III mit minimalem oder keinem Resttumor bestehen folgende Therapiemöglichkeiten:

- totale, abdominelle Bestrahlung
- Mono- bzw. Polychemotherapie
- intraperitoneale Einlage von Radioisotopen (^{32}P).

Ein deutlicher Vorteil für ein bestimmtes Vorgehen konnte sich bis jetzt noch nicht herauskristallisieren. Unzureichende Bestrahlung oder keine Therapie wären in diesen Stadien inadäquat (18, 122).

Bei Ovarialkarzinomen mit Resttumor > 2 cm in den Stadien II, III und IV ist eine systemische Chemotherapie Mittel der Wahl.

Monotherapeutisch zeigten sich hier neben den Alkylantien auch Adriamycin, Hexamethylmelamin und Cisplatin besonders wirksam. Hexamethylmelamin kann sogar als Zweittherapie nach fehlgeschlagener Behandlung mit Alkylantien eingesetzt werden, da zwischen diesen bei-

den Substanzen keine Kreuzresistenz besteht. Augenblicklich wird die Mono- weitgehend durch die Polychemotherapie ersetzt. Insbesondere nicht-randomisierte Studien haben erhebliche Vorteile (höhere Remissionsraten, längere Überlebenszeiten) für Polychemotherapien aufgezeigt. Prognostische Parameter wurden dabei nicht beachtet. Angegebene Remissionsraten zwischen 22 - 85 %, und Vollremissionsquoten zwischen 10 - 65 % können deswegen nur sehr eingeschränkt untereinander verglichen werden. In der Literatur sind nur wenige randomisierte Studien zu finden. Die Vielzahl der Prognosefaktoren macht auch hier einen Vergleich immer noch schwierig. Bei der Gegenüberstellung Poly- versus Monotherapie erwies sich die Polychemotherapie als effektiver.

Welche Kombinationsbehandlung nach fehlgeschlagener Alkylantientherapie einzusetzen ist, ist schwierig zu entscheiden. Von fast allen Autoren werden sehr hohe Gesamtremissionsraten angegeben. Doch ist bei allen Arbeiten der sehr hohe Anteil an Teilremissionen, die hohe Toxizität, die geringe Patientenzahl und die nur sehr kurze Remissionsdauer von 4 - 6 Monaten zu beachten. Nur wenige Patientinnen überlebten unter der Zweittherapie mehr als ein Jahr.

Polychemotherapien als Initialbehandlung erzielten Gesamtremissionsraten von 60 - 80 % mit einem Vollremissionsanteil von 40 %.

Bei ersten Betrachtungen scheinen Cisplatin-haltige Schemata bessere Ergebnisse zu erzielen, als andere Kombinationen (114). Eine Gegenüberstellung der Polychemotherapien in randomisierten Studien ergab jedoch auf Dauer keinen signifikanten Unterschied für ein bestimmtes Schema. Höhere Remissionsraten waren öfters verbunden mit kurzen Remissionszeiten und umgekehrt. Nach Jahren lieferten die meisten Studien die gleichen Ergebnisse (14, 37, 77, 78, 94).

Ovariale Keimzell- und Stromatumoren unterscheiden sich in der Behandlung zu den epithelialen Ovarialkarzinomen. Bei Stroma- und Keimzellkarzinomen führt der chirurgische Ersteingriff im allgemeinen schon zu hohen Remissionsraten. Die Rolle der Chemotherapie kann wegen der geringen Behandlungsfälle nicht beurteilt werden.

Bei ovariellen Chorionkarzinomen hingegen ist die Chemotherapie unbedingt erforderlich, da wegen der sehr frühen und häufigen hämatologischen Metastasierung nach alleinigem chirurgischen Eingriff die 5-Jahresüberlebensraten nur 30 % betragen. Bewährt hat sich als Ersttherapie das MAC-Schema (Abb. 27), welches in 80 % postoperativ zur Heilung führt (95). Bei Resistenz kommt als Zweittherapie das PVB-Schema (Abb. 28) in Frage (96).

Ovarialkarzinome während der Schwangerschaft wurden mit einer einzigen Ausnahme (90) bis jetzt nicht chemotherapiert (122).

Unter Chemotherapie progrediente Ovarialkarzinome reagieren auf einen Chemotherapiewechsel nur bedingt positiv. Die bisher erzielten Remissionen waren meist nur von kurzer Dauer und wurden mit hoher Toxizität erkaufte.

Rezidive chemotherapeutisch erfolgreich behandelte Tumoren sprechen auf eine zweite Chemotherapie nur zu 30 % an.

Diese neue Chemotherapie hat sich nach dem Zustand der Patientin und nach der vorausgegangenen Behandlung zu richten. Bei der Substanzauswahl kann wieder der Chemotherapieresistenztest sehr nützlich sein.

Dauer und konsequente Durchführung der Chemotherapie sind

für den Erfolg entscheidend.

Bei Remissionen ist die Therapie weiterzuführen. Man wird das aggressive Primärschema in der Regel gegen eine verträglichere Dauertherapie austauschen. In den Stadien Ic - IIc wird die Chemotherapie für 1 - 2 Jahre, in den Stadien III - IV für mindestens 2 Jahre empfohlen (18).

Second-look-Operationen werden nach Remissionseintritt durchgeführt.

Bei Vollremissionen dienen sie der Absicherung des Erfolges, bei Teilremissionen sollen Resttumoren wegen möglicher Sekundärresistenzen gegenüber weiteren Chemotherapien so weit wie möglich entfernt werden.

Der günstigste Zeitpunkt für diesen Eingriff liegt etwa 8 - 10 Monate nach der Erstoperation. Danach ist die Chemotherapie fortzuführen und / oder eine Strahlentherapie anzuschließen (18, 109, 122).

Spätkomplikationen sowie die Induktion von Zweitumoren können nach langjähriger Chemotherapie, insbesondere mit Alkylantien, eintreten. Zu befürchten sind dabei akute Leukämien, Uteruskarzinome und Lymphome (41, 57). Aber auch Metastasen können sich wegen therapeutisch verlängerter Überlebenszeiten an ungewöhnlichen Stellen lokalisieren.

Ob chemotherapiebegleitende Immunzusatzbehandlungen therapeutische Vorteile bringen, konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden (107, 122). Der positive Effekt einer Immuntherapie wird in zwei randomisierten Studien beschrieben (2, 27).

Über günstige Wirkungen von Hormonen als Mono- oder als Zusatzbehandlung wurde immer wieder berichtet. Zuverläss-

sige Ergebnisse liegen bisher jedoch nicht vor (18).

Die Nachsorge ist wegen der außergewöhnlich hohen Rezidivrate für Ovarialkarzinome sehr wichtig (18).

Durchführung und Dosierung der Chemotherapie bei epithelialen Ovarialkarzinomen

Therapie 1. Wahl: PAC-Schema nach EHRLICH
als hochdosierte Stoßtherapie am
1. Tag

Cisplatin	50 mg/m ² , i.v.
Adriamycin	50 mg/m ² , i.v.
Cyclophosphamid	750 mg/m ² , i.v.

zusätzlich Uromitexan ca. 20 % der
Cyclophosphamiddosis, sofort, 4 h +
8 h später

Die ersten drei Zyklen werden im Abstand von 3 Wochen, weitere Zyklen im Abstand von 4 Wochen, wiederholt.

Neben hämatologischen Störungen können hier insbesondere Kardio-, Nephro-, Neuro- und Ototoxizität sowie eine durch Cyclophosphamid bedingte, hämorrhagische Cystitis auftreten.

Als adjuvante Chemotherapie ist dieses Schema mindestens für 6 Zyklen durchzuführen. In Fällen mit Resttumor oder bei inoperablem Situs sollten mindestens 3 Zyklen verabreicht werden.

Bei Kontraindikationen gegen Adriamycin oder bei Errei-

chen der kardiotoxischen Grenzdosis ist die Therapie nur mit Cisplatin und Cyclophosphamid nach dem Schema von DECKER (32) durchzuführen:

Cisplatin	50 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	1000 mg/m ² , i.v.	Tag 1
	plus Uromitexan ca. 20 % der Cyclophosphamiddosis 4 h und 8 h später	

Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin ist allein mit Adriamycin und Cyclophosphamid zu therapieren:

Adriamycin	40 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	300 mg/m ² , i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	300 mg/m ² , i.v.	Tag 2
Cyclophosphamid	300 mg/m ² , i.v.	Tag 3

Können weder Adriamycin noch Cisplatin eingesetzt werden, oder müssen diese Medikamente wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt werden, so ist das Hexa-CAF-Schema nach YOUNG (127) anzuwenden:

Methotrexat	40 mg/m ² , i.v.	Tag 1 + 8
5-Fluorouracil	600 mg/m ² , i.v.	Tag 1 + 8
Cyclophosphamid	50 mg, 3 x 1 Tbl.	Tag 1 - 14
Hexamethylmelamin	100 mg, 3 x 1 Kps.	Tag 1 - 14

Wiederholung alle 4 Wochen (am
29. Tag)

(Bei ausgeprägter Knochenmarkdepression ist eventuell auf die Cyclophosphamid/Hexamethylmelamin-Gabe in der 2. Woche (Tag 8 - 14) zu verzichten.)

Monotherapie mit Melphalan

Melphalan 0,2 mg/kgKG, p.o. Tag 1 - 5
Wiederholung alle 4 - 6 Wochen

Der Vorteil dieser Therapie liegt in ihrer ambulanten Durchführbarkeit.

Zur Begleitmedikation sind für die Zeit der Tabletten-einnahme Paspertin (3 x täglich 20 Tropfen) sowie reichlich Flüssigkeit zu empfehlen.

Unter dieser Therapie sind das Blutbild wöchentlich, Hb, Leber- und Kreatininwerte vor jedem neuen Therapiezyklus zu kontrollieren.

Palliative Langzeit- oder Erhaltungstherapie

Für eine Dauertherapie kommen in Frage:

Cyclophosphamid 100 - 150 mg, 2-3 x 1 Tbl., p.o.
kontinuierlich

Leuko- und Thrombozyten sind wöchentlich, Hb, Kreatinin und Leberwerte monatlich zu kontrollieren.

Treosulfan 4 x 1 Kps., p.o. über 25 Tage

Wiederholung alle 6 Wochen (abhängig vom Blutbild)

Hormone

Bei endometroiden Karzinomen können zusätzlich hochdosiert Gestagene gegeben werden, z.B.

Medroxyprogesteronacetat 300 - 500 mg/d, oder
Megestrolacetat 60 - 80 mg/d.

Als alleiniger palliativer Therapieversuch können bei Tumorprogression unter den anderen Therapien, Hormone gegeben werden. Eventuell ist dabei die Dosis zu erhöhen.

Für die Nachsorge ist am besten der Nachsorgeterminkalender zu verwenden.

2.10 CHEMOTHERAPIE MALIGNER HODENTUMOREN

Maligne Keimzelltumoren kommen jährlich bei 7 pro 100.000 Männern, vorwiegend im Alter zwischen 30 - 34 Jahren vor.

In 98 % treten sie in den Testes, in 2 % extragonadal auf. Die verschiedenen histologischen Einteilungen werden parallel angewandt (Dixon and Moore; Mostofi and Price; WHO; British Testicular Tumor Panel); eine Zuordnung zu den einzelnen Klassifikationen ist mit Einschränkung möglich (Tab. 49 + 50), (7, 20, 26, 33, 37).

40 % der Männer erkranken an seminomatösen, 60 % an nicht seminomatösen und 15 % an kombinierten Hodentumoren (20). Für therapeutische Gesichtspunkte ist jedoch nur die Unterscheidung zwischen Seminomen und Nichtseminomen von Bedeutung (18).

15 verschiedene Möglichkeiten der Stadieneinteilung stehen im Augenblick zur Verfügung. Aus Abb. 50 geht das TNM-System mit einer Gegenüberstellung der klinisch und chirurgisch - pathologischen Stadieneinteilung des Workshop for Staging and Treatment of Testicular Cancer 1979 hervor, welche nach Möglichkeit in Zukunft einheitlich angewandt werden sollte (3, 18, 20, 37).

Für Screening und Verlaufsbeobachtung sind neben den üblichen Laboruntersuchungen, wie BSG, Blutbild, Thrombozyten, Kreatinin, alkalische Phosphatase, gammaGT und LDH, die Tumormarker AFP (alpha-Fetoprotein) und beta-HCG (Humanchoriongonadotropin) obligat zu bestimmen. HCG sollte mit Essays bestimmt werden, welche HCG und die freie β -Kette erfassen und keine Kreuzresistenz mit LH aufweisen.

AFP- und HCG-Spiegel entscheiden über das therapeutische Vorgehen bei den Hodentumoren. So werden z.B. Seminome mit erhöhtem AFP-Spiegel wie nichtseminomatöse Tumoren behandelt (24, 25, 46).

Indikationen zur Chemotherapie von malignen Hodentumoren gehen aus Abb. 29 hervor.

Tab. 49: Histologische Klassifikationen der malignen Hodentumoren (7, 18, 26, 33)

DIXON + MOORE (1952)	BRIT. TESTIC. TUMOR PANEL (1976)	MOSTOFI + PRICE (1977)	WHO (1977)	Häufig- keit
<u>Seminomatöse Hodentumoren:</u>				
Seminom (Gruppe I)	Seminom - klassisch - spermatocytisch	Seminom - typisch - spermatocytisch - anaplastisch	Seminoma - tpylisch - spermatocytisch - anaplastisch	40 % 85 % 7-10 % 7-10 %
<u>Nichtseminomatöse Hodentumoren:</u>				
Embryonales Carcinom (Gruppe II)	Malignes Teratom undifferenziert (MTU)	Embryonales Carcinom - adultes - Polyembryom	Embryonales Carcinom	60 % 30 %
Teratom mit embryonalem Carcinom (Terato- carcinom) (Gruppe III)	Malignes Teratom intermediäres (MTI)	Embryonales Carcino- mit Teratom ("Teratocarcinom")	Embryonales Carcinom mit Teratom ("Teratocarcinom")	40 %
Teratom, adultes (Gruppe IV)	Teratom, differenzier- tes (MTD)	Teratom - reif - unreif	Teratom - reif - unreif	5 %
Choriocarcinom (Gruppe V)	Malignes Teratom throphoblastisch (MTT) Yolk-Sac Tumor	Choriocarcinom	Choriocarcinom	5 % 5 %
<u>Kombinationstumoren:</u>				
-	Malignes Teratom (MTI, MTU, MTT) + Seminom	-	Seminom + Embryonales-Ca., + Chorion-Ca., + Yolk-Sac-Tumor, + Teratom	15 %

Tab. 50: Stadieneinteilung (klinisch und chirurgisch-pathologisch) vom Workshop for Staging and Treatment of Testicular Cancer, Lugano, 1979 (3) mit Zuordnung zum TNM-System (18)

T_{1-3}, N_0, M_0	Stadium I	: Keine Metastasen nachweisbar
	Ia	: Tumor auf den Hoden und die Nebenhoden beschränkt (T1 = im Testes; Tunica albuginea nicht befallen; T2 = Durchbruch durch die Tunica albuginea; T3 = Rete-testis- oder Epididymisinfektion; T4a = Tumor im Kryptorchischen Hoden oder Infiltration des Samenstrangs)
	Ib	: Tumor infiltriert Skrotalhaut (oder transskrotal operiert (T4b))
T_{1-4}, N_{1-4}, M_0	Stadium II	: Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells
	IIa	: Alle Lymphknoten < 2 cm
	IIb	: mindestens 1 Lymphknoten 2-5 cm
	IIc	: Retroperitoneale Lymphknoten 5 cm oder Tumordinvasion der Venen. Kein makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie
	IId	: Makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie; fixierte inguinale Lymphknoten; tastbare Abdominaltumoren (inoperabel)
$T_{1-4B}, N_{1-4}, M_{1a-d}$	Stadium III	: Metastasen oberhalb des Zwerchfells
	IIIO	: Positive Tumormarker ohne sichtbare Metastasen
	IIIIa	: Supraklavikulärer oder mediastinaler Lymphknotenbefall, ohne Organmetastasen
	IIIIb	: Nur Lungenmetastasen ("minimal": 5 Herde in jeder Lunge, < 2 cm)
	IIIIc	: ("Advanced": 5 Herde, aber II. Herd > 2 cm oder Pleuraerguß) Hämatogetene Metastasen außerhalb der Lungen

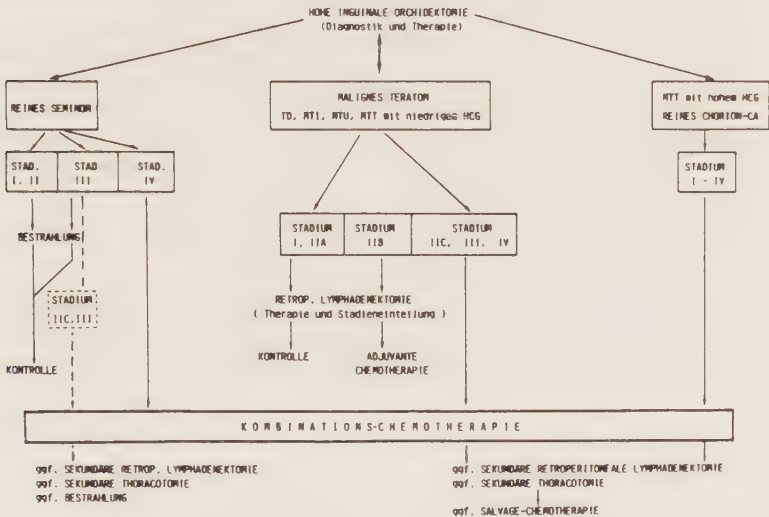


Abb. 29: Indikationen zur Chemotherapie maligner Hodentumoren nach HARTENSTEIN, 1985

Abb. 29 verdeutlicht, daß bei allen Hodentumoren die Diagnose durch eine Orchiectomie und die Bestimmung der Tumormarker AFP und HCG gestellt wird. Erst die Unterscheidung zwischen seminomatösen und nicht seminomatösen Karzinomen ist für die Therapie bestimmend (38). Wegen der hohen Strahlensensitivität des Seminoms bei nur mäßigen Strahlendosen (30 Gy) wird hier zunächst in den Stadien I - III bestrahlt. Im Stadium IV ist die systemische Chemotherapie die Therapie der Wahl (8). Eine Sonderstellung nehmen die beta-HCG positiven Semineome ein, die wegen ihrer besonders schlechten Prognose in allen Stadien wie die nicht seminomatösen Hodentumoren behandelt werden (18). Nichtseminomatöse Hodentumoren, die sich wenig strahlensensibel, aber sehr chemotherapiesensibel gezeigt haben, werden primär chemotherapiert (8). Um die hohen Heilungsaussichten von insgesamt 95 % zu bewahren, ist die konsequente und stadiengerechte Chemotherapie mit engmaschiger Überwachung erforderlich (37).

Die Prognose der Patienten mit Hodentumoren hängt weitgehend von der Tumorart, dem Stadium und der Erfahrung der behandelnden Personen ab (2, 8, 48).

Bei den sehr chemotherapiesensiblen Seminomen sind je nach Tumorausdehnung in 60 - 90 % komplette Remissionen erzielt worden. Von dieser günstigen Prognose sind allerdings alle jene Untergruppen ausgeschlossen, bei denen eine ausgeprägte Chemotherapieresistenz besteht, wie bei den sehr fortgeschrittenen, anaplastischen Karzinomen und den Seminomen mit Riesenzellen und hohem beta-HCG-Gehalt (18).

Bei den ebenfalls sehr chemotherapiesensiblen, nicht seminomatösen Hodentumoren hängt die Prognose der Patienten von der Zuteilung in die "low risk" oder in die "high risk"-Gruppe ab. Beträgt die Heilungsrate in der "low risk"-Gruppe 85 %, so liegt sie in der "high risk"-Gruppe nur zwischen 25 - 60 %, abhängig vom Tumorstadium und dem Chemotherapiebeginn (37, 38, 39).

2.10.2 Chemotherapie maligner Hodentumoren

2.10.2.1 Chemotherapie der Seminome

Der Zeitpunkt des Chemotherapieeinsatzes geht aus Tab. 51 hervor (38).

Stadium CS I - CS IIb₁

Keine Chemotherapie

Stadium CS IIb₂ - CS IIIb (kurativ intentionierte Chemotherapie)

Für Seminome im Stadium III ist die zytostatische Behandlung die Therapie der Wahl. Gegebenenfalls können sekundäre Operationen oder sekundäre bzw. tertiäre Bestrahlungen folgen; dies hängt vom Therapieresultat,

von der Tumorlokalisation und von der Operabilität des Tumors und des Patienten ab.

In den Stadien IIb, IIc (bulky disease) kann bei großer Tumormasse auch primär chemotherapiert werden; häufig hat aber danach noch eine Operation zu folgen. Wird hierbei ein histologischer Karzinomnachweis gefunden, so ist eine Folgebestrahlung der involvierten Regionen anzuschließen (4, 18).

HCG-positive Seminome im Stadium I - III werden dann chemotherapiert, wenn nach einer Orchiektomie bzw. einer Strahlentherapie das beta-HCG ansteigt oder konstant erhöht bleibt (18).

Extragenitale Seminome werden wie testikuläre Seminome im Stadium III behandelt. Das heißt, kleine Tumoren werden bestrahlt, große Tumoren erhalten primär eine Chemotherapie mit anschließender Operation und gegebenenfalls eine nachfolgende Strahlentherapie (16, 22).

Einen Überblick über den Einsatz der Chemotherapie bei Seminomen gibt Tab. 51 (38).

Aus Tab. 51 ist zu ersehen, daß für seminomatöse Hodentumoren nur eine kurativ intentionierte, jedoch keine adjuvante Chemotherapie vorgesehen ist.

Als Standardtherapie wird das PVB-Schema nach EINHORN (1977) gegeben (Abb. 29 + 30) (12).

Tab. 51: Therapiestrategie bei seminomatösen Hodentumoren und beta-HCG-positiven Seminomen (SCHMOLL, 1985)

Therapie	Orchi- ekto- mie	Radiatio infradia- phragmal	Lymph adenek- tomie	adjuvan- te Chemo- therapie	neoadju- vante Chemo- therapie	Standard- chemo- therapie (PEB,PVB)	aggres- sive Chemo- thera- pie	sekundäre Lymphaden- ektomie (falls sub- diaphragma- ler Lymph- knotenbefall)	falls vorhanden: Resektion resi- dueller Metasta- sen, wenn Marker+ (LDH; evtl. β-HCG)
Stadium (AIO)									
CS I	+	-	-	-	-	-	-	-	-
CS II a/b ₁	+	+	-	-	-	-	-	-	-
CS II b _{2,3}	+	(+)	-	-	-	+	-	-	-
CS IIc	+	-	-	-	-	+?	+?	(+)	+
CS IIIa	+	-	-	-	-	+	-	-	-
CS IIIB									
"low risk"	+	-	-	-	-	+	-	-	+
"high risk"	+	-	-	-	-	+?	+?	+	+

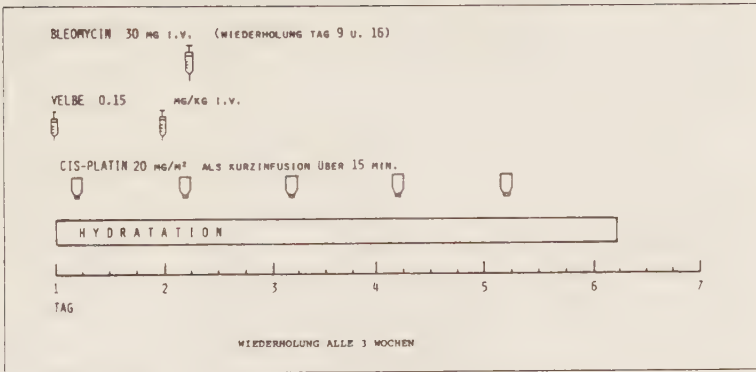


Abb. 30: Remissions-Induktions-Therapie bei Hodentumoren (nach EINHORN, 1977) (12)

Alternative Therapieschemata sind PVB + Ifosfamid und VAB-VI, von dem man denselben Wirkungseffekt wie vom PVB-Schema vermutet (Abb. 32) (41,, 45, 50).

PVB + Ifosfamid scheint wirksamer als PVB alleine zu sein; seine Überlegenheit beim Seminom muß allerdings noch in randomisierten Studien bewiesen werden (18). Bei Hinweisen auf eine Bleomycin-bedingte, pulmonale Toxizität während der Induktionstherapie wird Bleomycin in der Kombinationstherapie nach EINHORN durch Ifosfamid ersetzt (Abb. 34) (4, 16).

Patienten, welchen keine Kombinationstherapie zugemutet werden kann, sollten eine Cisplatin-Monotherapie, von der ebenfalls eine hohe Remissionsrate bekannt ist, erhalten (Abb. 33) (30).

Alternativ zur reinen Chemotherapie hat sich in neuerer Zeit eine kombinierte Chemo-/Strahlentherapie bei der Seminombehandlung bewährt.

Die primäre Kombination von Vincristin / Aktinomycin D und Cyclophosphamid mit anschließender, konsolidieren-

der Strahlentherapie der befallenen Regionen ist zur Zeit noch im Versuchsstadium, zeigt aber vielversprechende Remissionsraten (37).

Vinblastin	0,15 mg/kgKG,	i.v.	Tag 1 + 2
Bleomycin	30 mg pro Dosis,	i.v.	Tag 2, 9
Cisplatin	20 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1 - 5
	als 15-min-Infusion		
	Wiederholung alle 3 Wochen;		
	3 - 4 Zyklen		
	Cave: Cisplatin und Bleomycin werden		
	6 Stunden nach Vinblastin verabreicht!		

Abb. 31: PVB (EINHORN, 1977)

Cyclophosphamid	600 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1
Aktinomycin D	1 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1
Vinblastin	4 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1
Bleomycin	30 units,	i.v.	Tag 1
	push, +		
	20 U/m ² ,	i.v.	Tag 1 - 3
	als 24-h-Infusion		
Cisplatin	120 mg/m ² ,	i.v.	Tag 4
	Wiederholung alle 4 Wochen		

Abb. 32: VAB-6 (STANTON, 1985)

Vinblastin	6 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1 + 2
Ifosfamid	1,5 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1 - 5
	als 3-h-Infusion		
Cisplatin	20 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1 - 5
	8-h-Infusion		

Wiederholung: alle 3 - 4 Wochen

Cave: Vinblastin wird am Beginn und Cisplatin nach Beendigung der Ifosfamid-Infusion gegeben!

Während der Ifosfamid-Behandlung zur Stunde 0, 6 und 12 400 mg Uromitexan intravenös an den Tagen 1 - 5 injizieren!

Abb. 33: PV + Ifosfamid (HAINSWORTH, 1981)

Cisplatin	50 mg/m ² ,	i.v.
	Wiederholung alle 2 - 3 Wochen	
	insgesamt 4 Zyklen	

Abb. 34: Cisplatin (OLIVER, 1983)

2.10.2.2 Chemotherapie maligner, nichtseminomatöser Hodentumoren

Die Heilungschance der Nichtseminome hängt entscheidend von der möglichst schnellen und kompletten Remission mit dem ersten Chemotherapieregim innerhalb von 3 - 4 Zyklen ab. Die erforderliche, aggressive Chemotherapie

ist deshalb mit vielen Nebenwirkungen verbunden (5, 23, 39).

Entsprechend den unterschiedlichen Heilungschancen in den diversen Tumorstadien wird die Chemotherapie dem Risiko angepaßt. Unter standard-therapeutischen Aspekten werden die Patienten deshalb in eine "low risk"-Gruppe (geringe Tumorausdehnung) mit 85 %iger und in eine "high risk"-Gruppe (fortgeschrittene Tumorstadien) mit 25 - 60 %iger Heilungschance eingeteilt.

Die "high risk"-Gruppe benötigt eine sehr aggressive Chemotherapie. Da die optimale Behandlung für diese Patienten bis jetzt noch nicht gefunden wurde, und dabei ihre Mortalitätsrate zwischen 1 - 10 % schwankt, sollte ihre Behandlung nur erfahrenen Tumorzentren vorbehalten bleiben (5, 18, 23, 28).

Aus Tab. 52 geht der stadienabhängige Zeitpunkt des Chemotherapieeinsatzes hervor (39).

Stadium I

Keine Chemotherapie (21, 51)

Stadium IIa und b (adjuvante Chemotherapie)

Beim Nachweis von Mikrometastasen in den Lymphknoten (PS IIa) oder bei vergrößerten Lymphknotenmetastasen mit weniger als 2 cm Durchmesser oder 5 Metastasen (PS II b₁) ist eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen (5, 6).

Im Stadium PS II b_{2,3} (Lymphknoten > 2 cm) wird nach Metastasenresektion ebenfalls eine adjuvante Chemotherapie angewandt, da damit das bestehende Rezidivrisiko von > 50 % auf 5 % abgesenkt werden kann (5, 6, 42, 52).

Tab. 52: Therapiestrategie bei nichtseminomatösen Hodentumoren (SCHMOLL, 1985)

Therapie	Orchi- ekto- mie	Radiatio infradia- phragmal	Lymph adenek- tomie	adjuvan- te Chemo- thera- pie	neoadju- vante Chemo- thera- pie	Standard- chemo- therapie (PEB,PVB)	aggres- sive Chemo- thera- pie	sekundäre Lymphaden- ektomie (falls sub- diaphragma- ler Lymph- knotenbef.)	falls vorhanden: Resektion resi- dueller Metasta- sen, wenn Marker+
Stadium (AIO)									
<u>Nichtseminom</u>									
CS I	+	-	-	-	-	-	-	-	-
PS I	+	-	+	-	-	-	-	-	-
CS IIa/b ₁	+	-	+	-	-	-	-	-	-
CS II b _{2,3}	+	-	(?)	-	+	-	+	(?)	-
CS IIc	+	-	-	-	-	-	+	+	-
PS IIa	+	-	+	-	-	-	-	-	-
PS IIb ₁	+	-	+	-	-	-	-	-	-
PS IIb ₂	+	-	+	+	-	-	-	-	-
PS IIb ₃	+	-	+	+	-	-	-	-	-
PS IIc (Rest- tumor)	+	-	+	-	-	+	(+?)	(+)	+
CS IIIa									
"low risk"	+	-	-	-	-	+	-	+	+
"high risk"	+	-	-	-	-	-	+	+	+
CS IIIb									
"low risk"	+	-	-	-	-	+	-	+	+
"high risk"	+	-	-	-	-	-	+	+	+

CS = klinisches Stadium (ohne pathologisches Staging)

PS = pathologisches Stadium (nach Lymphadenektomie)

Adjuvante Chemotherapie (12, 32)

PVB-Schema (Abb. 35)

oder

PEB-Schema (Abb. 36)

Dauer: 2 Zyklen

Alternativ können im Stadium PS II b_{2,3} postoperativ nur engmaschige Nachkontrollen allein durchgeführt werden. Erst bei Tumorprogression ist zu chemotherapieren.

Die Gesamtüberlebenszeit in beiden Therapiegruppen ist gleich lang. Die Überlebensrate beträgt circa 95 %.

Im Klinischen Stadium CS IIb kann alternativ auch primär chemotherapiert werden. Dann ist das PVB- oder PEB Schema gemäß den Abb. 35 + 36 anzuwenden. Bleibt dabei ein Resttumor bestehen, hat eine Operation nachzufolgen (5, 6).

Stadium IIc - IIIb (kurativ intentionierte Chemotherapie) (11, 12, 17, 18)

In den fortgeschrittenen Tumorstadien (IIc - IIIb) ist ein Cisplatin-haltige Polychemotherapie die Methode der ersten Wahl.

Vor Therapiebeginn hat ein genaues Staging zu erfolgen, nach welchem der Patient entweder in die "low risk"- oder in die "high risk"-Gruppe eingestuft wird.

"low risk"- Gruppe: minimale bis moderate Tumormasse

"high risk"-Gruppe: fortgeschrittene Erkrankung

Chemotherapie der "low risk"-Gruppe

Die "low risk"-Gruppe wird zunächst mit einer Standardchemotherapie behandelt.

Zur Verfügung stehen das bewährte PVB-Schema nach EINHORN (Abb. 35) und das BEP-Schema (Cisplatin/Etoposid und Bleomycin) nach PECKHAM (Abb. 36), welches weniger toxisch und ebenso wirksam ist (12, 31, 32, 35).

Für andere, bekannte Kombinationstherapien, wie VAB-VI, PVB + Ifosfamid, Adriamycin/Cisplatin - Vinblastin/ Bleomycin, besteht wegen ihrer höheren Toxizität hier keine Indikation.

Die Induktionstherapie umfaßt normalerweise 4 Zyklen. Wird aber nach dem 1. Zyklus bereits eine Vollremission erzielt, so sind 3 Chemotherapieserien ausreichend.

Chemotherapie der "high risk"-Gruppe

Unter der oben beschriebenen Standardtherapie hat diese Gruppe nur eine geringe Heilungschance.

Ein für diese Patienten speziell entwickeltes Standardprogramm existiert noch nicht (8, 17, 34, 41).

Den höchsten Effekt bei der Behandlung der "high risk"-Gruppe erreichte man mit folgendem Kombinationsschema:

- Cisplatin ultrahochdosierte / Etoposid / Bleomycin (Abb. 38)
(Nach einer sekundären Operation waren hiermit 75 % der Patienten tumorfrei.) (40).
- CISCA II / VB IV (Abb. 37) (23)
- POMP/ACE (Abb. 39) (27)
(Insbesondere bei Hirnmetastasen; Chorionkarzinom)

Der Therapieplan sieht 3 - 4 Induktionszyklen mit einer frühen, individuell zu terminierenden Operation vor.

Vinblastin	0,15 mg/kgKG,	i.v.	Tag 1 + 2
Bleomycin	30 mg pro Dosis,	i.v.	Tag 2,9,16
Cisplatin	20 mg/m ² ,	i.v.	Tag 1 - 5
	als 15-min-Infusion		
	Wiederholung alle 3 Wochen x 4		
	Cave Cisplatin und Bleomycin werden		
	6 h nach Vinblastin verabreicht!		

Abb. 35: PVB-Schema (EINHORN, 1977)

Cisplatin	20 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als 6-h-Infusion		
Etoposid (VP-16)	120 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 3
Bleomycin	30 mg/m ²	i.v.	Tag 2,9,16
	Wiederholung alle 3 Wochen		

Abb. 36: PEB-Schema (PECKHAM, 1983)

Cytoxan	1 g/m ²	i.v.	} im Wechsel
Adriamycin	85 - 90 mg/m ²	i.v.	
Cisplatin	100 - 120 mg/m	i.v.	
plus			
Vinblastin	3 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als 24-h-Infusion		
+			
Bleomycin	30 U.	i.v.	Tag 1 - 5
	als 24-h-Infusion		

Abb. 37: CISCA_{II} / VB_{IV} (LOGOTHETIS, 1986)

Cisplatin	35 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als 2-h-Infusion		
Etoposid	120 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als 2-h-Infusion		
Bleomycin	15 mg/m ²	i.v.	Tag 1,8,15
	Bolus		
	Wiederholung Tag 22 - (29)		
	Cave Etoposiddosis auf 2-Tagesdosen -		
	morgens und abends - verteilen!		
	- Reihenfolge: zuerst Etoposid, dann		
	Cisplatin!		

Abb. 38: Cisplatin Ultrahochdosis/Etoposid/Bleomycin
(SCHMOLL, 1984)

P	Cisplatin	120 mg/m ²	i.v.	Tag 4
O	Vincristin	1 mg/m ²	i.v.	Tag 1
M	Methotrexat	300 mg/m ²	i.v.	Tag 1
	+ Leucovorin	15 mg x 4		Tag 2 + 3
B	Bleomycin	15 mg	i.v.	Tag 2 + 3
	als 24-h-Infusion			
	Wiederholung Tag 22 - 29 (insgesamt			
	2 x POMB); dann Wechsel auf ACE (Tag			
	22 nach 2. POMB-Zyklus)			

A	Actinomycin D	0,5 mg	i.v.	Tag 1 - 5
C	Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i.v.	Tag 5
E	Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5

Anschließend Tag 22 - 29 wieder 2 Zyklen POMB

Abb. 39: POMB/ACE-Schema (NEWLANDS, 1985)

2.10.2.3 Therapieverlauf nach Beendigung der
Induktionschemotherapie (9, 14, 49)

- Bei kompletter Remission nach der Chemotherapie erfolgt keine weitere Behandlung.
- Bei inkompletter Remission mit residuellen Metastasen, aber Normalisierung der zuvor erhöhten Tumormarker, wird eine radikale Operation mit Resektion aller operablen Metastasen angeschlossen.
Ist der Patient nach der chirurgischen Intervention tumorfrei und findet sich im Resektat eine histologische Narbe oder eine Fibrose oder ein differenziertes Teratom, so folgt keine weitere Therapie.
- Finden sich hingegen im Resektat Karzinomzellen, so sind bei Normalisierung und bei postoperativer Tumorfreiheit eine Konsolidierungstherapie mit zwei weiteren Induktionszyklen (ohne Bleomycin) oder eventuell auch eine "Salvage"-Therapie sinnvoll.
Die Notwendigkeit einer Konsolidierungstherapie ist noch nicht bewiesen.
- Bei Inoperabilität der residuellen Tumoren, aber Normalisierung zuvor erhöhter Tumormarker kann zugewartet und erst bei Tumorprogression eine Reinduktionschemotherapie angewandt werden.

2.10.2.4 Rezidivtherapie (Salvage Therapy)
(1, 15, 18, 29, 36, 38, 43, 44, 47)

Das Vorhandensein eines histologisch gesicherten, malignen Residualtumors nach primärer Chemotherapie spricht für eine schlechte Sensibilität des Tumors gegenüber der primären antineoplastischen Behandlung. Auch wenn bei primärer Chemotherapieresistenz (Progression, Teilre-

mission mit nicht oder nur ungenügend abfallenden Tumormarkern) die Chance, eine Vollremission mit einer Rezidivtherapie zu erzielen, bei weniger als 5 % liegt, ist sie dennoch zu versuchen, da sonst der Verlauf obsolet ist. Die Nachbehandlung ist deshalb mit einem Schema, welches zur Primärtherapie nicht kreuzresistent ist, durchzuführen.

Rezidive, die nach Vollremission oder NED nach einem Intervall von mehr als 2 Monaten auftreten, haben bei erneuter Chemotherapie die Chance einer wiederholten Vollremission in 15-30 %. Auch hier darf keine Kreuzresistenz zur ersten Chemotherapie bestehen.

Wegen der hohen Toxizität der 2. Chemotherapie hat die Behandlung nach Möglichkeit in einem onkologischen Zentrum zu erfolgen.

Procedere:

Bei Vorbehandlung mit PVB:

- Rezidiv 3 Monate nach Vollremission/NED:

Etoposid/Cisplatin Ultrahochdosis (Abb. 41), (47)
oder

Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (Abb. 42), (29, 43)

- Teilremission, no change oder Progression unter PVB
oder Rezidiv nach $\leq$ 2 Monaten:

Ifosfamid/Etoposid (Abb. 43), (36)

Bei Vorbehandlung mit PEB:

- Rezidiv 3 Monate nach Vollremission:

Cisplatin/Vinblastin/Ifosfamid (Abb. 44), (19)

- Nicht komplette Remission, no change oder Progression unter PEB:

Vinblastin/Ifosfamid + Actinomycin D (Abb. 40)

Rezidivschemas:

Ifosfamid	1,5 g/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als Kurzinfusion		
Vinblastin	0,15 mg/kg	i.v.	Tag 1, 2
Aktinomycin D	0,5 mg/m ²	i.v.	Tag 1,2 (3)*
	als 1-h-Infusion		
	Wiederholung Tag 29		

* Aktinomycin D Tag 3 nur bei guter Knochenmarktoleranz!

Abb. 40: Ifosfamid/Vinblastin + Aktinomycin D

Etoposid	100 g/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als 1-h-Infusion		
Cisplatin	40 mg/2	i.v.	Tag 1 - 5
	als 1-h-Infusion		
	Wiederholung Tag 29		

Abb. 41: Cisplatin Ultrahochdosis /Etoposid
(TRUMP, 1985)

Cisplatin	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1
	als 8-h-Infusion		
Etoposid (VP-16)	120 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als 2-h-Infusion		
Ifosfamid	1,5 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als 8-h-Infusion		
	Wiederholung Tag 29		

Abb. 42: Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (SCHMOLL, 1981)

Etoposid	100 mg/m ²	i.v./p.o.	Tag 1,3,5
Ifosfamid	40 mg/kg	i.v.	Tag 1 - 5
	als Kurzinfusion		
Mesna	12 mg/kg	i.v.	Tag 1 - 5
	Std. 0, 4, 8 nach Ifosfamid		
	Wiederholung Tag 22 - 29		

Abb. 43: Etoposid (VP-16)/Ifosfamid (SCHEULEN, 1985)

Cisplatin	20 mg/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als Kurzinfusion		
Vinblastin	0,15 mg/kg	i.v.	Tag 1 (2)*
	Bolus		
Ifosfamid	1,5 g/m ²	i.v.	Tag 1 - 5
	als Kurzinfusion		
	Wiederholung Tag 28		

* nur bei guter Knochenmarktoleranz

Abb. 44: Cisplatin/Vinblastin/Ifosfamid
(HARTENSTEIN, 1982)

2.10.2.5 Erhaltungstherapie / Konsolidierungstherapie
(10, 18, 38)

Eine Erhaltungstherapie besteht weder bei NED noch bei kompletter bzw. partieller Remission.

Eine Erhaltungstherapie im Sinne einer palliativen Chemotherapie kann als Monotherapie mit Vinblastin oder Etoposid durchgeführt werden:

Vinblastin	0,2 mg/kg KG, i.v.		
	alle 4 Wochen		
oder			
Etoposid	200 mg/m ² , p.o.	Tag 1 - 5	
	alle 3 Wochen		

Ebenso ist eine Polychemotherapie mit einem der erwähnten Schemata in reduzierter und damit weniger belastender Dosis und unter Streckung der therapiefreien Intervalle palliativ zur Erhaltung einer Teilremission mit dem Ziel der Lebensverlängerung möglich.

2.10.2.6 Komplikationen der Chemotherapie

Einen Überblick über mögliche Nebenwirkungen gibt Tab. 53.

Besonders beachtenswert sind folgende Parameter:

- Knochenmarktoxizität

Je nach Höhe der Thrombozyten- und Leukozytenzahlen ist die Dosis der Zytostatika gemäß Abb. 45 zu modifizieren.

Tab. 53: Toxizität häufig eingesetzter Zytostatika bei malignen Hodentumoren

Toxizität Zytostatika	CIS	VBL	IFO	VP 16	BLEO
Knochenmark	++	++	++	++	-
Niere	++	-	+	-	-
Gehör	+	-	-	-	-
Neurologie	+	++	-	-	-
Myalgien, Gelenkschmerzen	-	+	-	-	-
Lungenfibrose	-	-	-	-	+
Fieberreaktionen	-	-	-	-	++
Anaphylaxie, Allergien	+	+	+	+	+
Stomatitis	+	+	+	+	+
Diarrhoe	++	+	+	++	+
Übelkeit, Erbrechen	++	+	+	+	-
Alopezie	++	+	++	+	+

++ : gehäuftes Auftreten

+ : mögliches Auftreten

CIS: Cisplatin; VBO: Vinblastin; IFO; Ifosfamid;

VP 16: VP 16; BLEO: Bleomycin;

Leukozyten und/oder Thrombozyten	3000- 3900	2000- 2900	unter 2000
	80000-99000	50000-79000	unter 50000
Bleomycin	100 %	100 %	100 %
Cis-Platin	75 %	50 %	25 %
Ifosfamid	75 %	50 %	25 %
Vinblastin	75 %	50 %	25 %
Etoposid	75 %	50 %	25 %

Abb. 45: Dosismodifikation myelotoxischer Substanzen; Dosis bei konstant niedrigen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen trotz Verlängerung des therapiefreien Intervalls zwischen den Therapiezyklen um 1 Wochen (in % der Voll-dosis) nach MANN

Bleomycin wird hingegen wegen seiner fehlenden Knochenmarktoxizität bei peripherer Zytopenie nicht reduziert. Bei Zytopenie durch tumoröse Knochenmarkinfiltration haben die Dosismodifikationen keine Gültigkeit.

- Nephrotoxizität

Da Cisplatin und in geringerem Ausmaß auch Ifosfamid insbesondere bei ungenügender Hydratation, Tubulusnekrosen verursachen können, soll die Kreatinin-Clearance vor jedem Therapiezyklus mehr als 60 ml/min, das Serum-Kreatinin $\leq 1,2$ mg% und die Jod-Hippuran-Clearance ≥ 300 ml/min betragen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50-60 ml/min, Kreatinin 1,3-1,5 mg% oder Jod-Hippuran-Clearance 200-300 ml/min) wird eine Therapiepause bis zur Erholung dieser Parameter empfohlen. Die Fortführung der Therapie erfolgt dann mit 50 % der Volldosis.

- Neurotoxizität

Vinblastin kann einen paralytischen Subileus/Ileus hervorrufen, dem mit schlackenarmer Kost vorgebeugt

werden kann. Cisplatin-bedingte Neuropathien können auf einem induzierten Magnesium-Mangel beruhen.

- Lungenfibrose

Die dosisunabhängige Lungenfibrose unter Bleomycin ist zumeist reversibel und tritt gehäuft bei Gesamtdosen von mehr als 500 mg auf. Bei Entwicklung einer Lungenfibrose darf diese Substanz nicht mehr gegeben werden.

- Anaphylaxie und allergische Reaktionen

Im Falle anaphylaktischer oder allergischer Reaktionen ist die Therapie sofort abzubrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden einzuleiten.

- Dosisreduktionen bzw. Therapieabbrüche sind nicht erforderlich bei:

- Audiotoxizität
- Myalgie
- Fieberreaktionen
- Diarrhoe.

2.10.2.7 Supportive Behandlungsmaßnahmen sind notwendig bei

Erbrechen, Übelkeit:

Kontinuierliche Behandlung mit Metoclopramid bis zu 10 mg/kg KG täglich, wobei 1/2 h vor Therapie und 1 1/2, 3 1/2, 5 1/2 und 9 1/2 h nach Therapie 2 mg/kg KG Paspertin i.v. mit physiologischer Kochsalzlösung infundiert werden. Gegebenenfalls können täglich 10-15 Tropfen Neurocil oder Haldol 6 Stunden vor Therapiebeginn verabreicht werden (13).

Subileus, Ileus:

Zur Prävention ist schlackenarme Kost zu verordnen.

Myalgien:

Eine symptomatische Behandlung ist ausreichend.

Prävention einer Niereninsuffizienz:

Zur Prävention tubulärer Nekrosen der Niere ist während der Cisplatin- und Ifosfamidgabe ein Urinfluß von 4 ml/kg KG erforderlich. Deshalb wird die i.v.-Hydratation mit 3 l/m² KOF/24 h in Form von 0,9 %iger NaCl abwechselnd mit 5 %iger Glukose-Lösung vorgeschlagen. Begonnen wird 6 h vor der Chemotherapie. Die Infusionen enden 12 h nach der letzten Zytostatikagabe.

Eine genaue Bilanzierung ist zusätzlich erforderlich. Bei Applikation von Cisplatin sollten 20 mg Lasix i.v. injiziert werden.

Chlorid- und Kaliumwerte im Serum sind täglich zu kontrollieren und gegebenenfalls auszugleichen.

Während der Behandlung mit Cisplatin sollten keine oto- bzw. nephrotoxischen Medikamente verabreicht werden.

Überwachungsmaßnahmen zur Kontrolle der Toxizität und des Therapieerfolges:

- Strenge Einhaltung der Therapiepläne
- Nebenwirkungen im Bereich der Organsysteme müssen frühzeitig erkannt und mit entsprechender Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung behandelt werden.
- Kontrolle der Tumorparameter;
nach 2 Induktionszyklen zur Festlegung der weiteren Chemotherapiestrategie und nach dem 3. + 4. Zyklus zur Erfolgskontrolle. Vor jedem Chemotherapiezyklus sind die Tumormarker AFP und Beta-HCG zu bestimmen.

- Bei spät auftretenden Diarrhoen hat eine schnelle und ausreichende Hydrierung wegen der Gefahr eines Nierenversagens zu erfolgen.
- Bei granulozytopenischem Fieber ist eine stationäre Aufnahme, verbunden mit einer hochdosierten intravenösen kombinierten Antibiotika-Therapie, unabdingbar.
- Die Gefahr einer akuten Bleomycin-Pneumonitis besteht insbesondere nach Operationen, bei denen die Patienten mit hyperbarer Sauerstoffbeatmung behandelt wurden.

2.10.2.8 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind:

- Erhaltung der Krankheitsfreiheit
- Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen
- Familiäre, berufliche und soziale Reintegration des Patienten.

Nachsorgeprogramme für Seminome gehen aus Tab. 54, für Nichtseminome aus Tab. 55 hervor.

In den ersten 2 Jahren nach Primärtherapie soll der Patient mindestens vierteljährlich, im 3. bis 5. posttherapeutischen Jahr halbjährlich nachuntersucht werden.

Tab. 54: SEMINOM: Nachsorgeprogramm bei Vollremission
(nach HARTENSTEIN, 1985)

UNTERSUCHUNGSART	UNTERSUCHUNGSFREQUENZ (In Monaten)	
	1., 2. JAHR	3., 5. JAHR
KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG (LX, Hoden, Bestrahlungsgebiete, Gew.)	3	6
LABOR (AFP, HCG, BSG, HB, Leuko, LDH, γ -GT AP)		
RO-THORAX 1 CT-ABDOMEN (retrop. LX, Leber)	3 bei M1-4 : 6	12
SKELETTSZINTIGRAPHIE	NUR BEI ANAPLAST. SEMINOM 1x IM 1. UND 2. JAHR	

Tab. 55: NICHT-SEMINOM-HODENKARZINOM: Nachsorgeprogramm bei Vollremission
(nach HARTENSTEIN, 1985)

STADIUM I, IIa ohne adJ. Chemother.		STADIUM IIb -IV mit Chemother. + sek. Op.			
UNTERSUCHUNGSART		UNTERSUCHUNGSFREQUENZ (in Monaten)			
		1. + 2. Jahr	3. Jahr	4. + 5. Jahr	1. + 2. Jahr 3. Jahr 4. + 5. Jahr
körperl. Untersuchung (LK, Hoden, Op-Gebiet, Gew.)		2	6	12	3 6 12
	Labor (AFP, HCG, BSG, Hb, Leuko LDH, r-GT, Kreat., AP)				
	R0-Thorax I				
CT-Abdomen (retrop. LK, Leber)		4	6	12	4 6 12
CT-Thorax					
CT-Schädel					

nur bei unsicherem röntgenologischen Befund

nur im Stadium IV mit bulky disease und längerem Krankheitsverlauf nach 3 Monaten

2.10.3 Diskussion (5, 6, 18, 24, 25, 28, 37, 38, 39,
48, 51)

Die letzten zehn Jahre haben entscheidende Fortschritte in der Therapie maligner Hodentumoren gebracht und insbesondere die nichtseminomatösen Keimzelltumoren zu einem Paradeponer der internistischen Onkologie gemacht.

Nahezu alle Patienten im frühen Erkrankungsstadium und etwa 50-70 % der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sehen einer Heilung durch moderne Therapiemaßnahmen entgegen.

Seminome waren von jeher eine Domäne der Strahlentherapie. Es zeichnet sich die Tendenz ab, daß mit einer primären Chemotherapie vergleichbare Heilungsraten erreichbar sein können. Gegebenenfalls ist sie mit einer sekundären Operation und/oder Bestrahlung, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien mit großem Tumolvolumen, zu kombinieren.

Bei diesen Karzinomen darf heute nicht mehr gefragt werden, ob eine Heilung möglich ist. Es gilt sicherzustellen, daß Heilungen durch den Einsatz aller verfügbaren Therapiemodalitäten im interdisziplinären Konsens nicht versäumt werden.

Dies sind:

- Früherkennung der Erkrankung durch den niedergelassenen Arzt
- regelmäßige Selbstuntersuchungen der gefährdeten Patienten
- differenzierte Diagnostik (Einsatz immunhistochemischer Verfahren, serologische Tumormarkerbestimmungen von AFP und Beta-HCG)
- Therapieverlaufskontrollen

- bestmögliche Therapie unter Anwendung aggressiver, toxischer Chemotherapieprogramme
- Durchführung radikaler urologischer wie thorax-chirurgischer Eingriffe
- Einsatz moderner Strahlenbehandlung

Therapiestrategisch erfolgt bei den seminomatösen Hodentumoren nach der Orchiektomie und der histologischen Diagnose des Seminoms in den Stadien I - IIB₁ eine Strahlentherapie (30 Gy), in den Stadien IIB₂ - IIIB primär eine Chemotherapie. Die Induktionsbehandlung geht aus Abb. 30 hervor. Eine Erhaltungstherapie im eigentlichen Sinne gibt es hier nicht.

Bei nichtseminomatösen Hodentumoren wird nach einer Orchiektomie und einer dezidierten klinischen Stadieneinteilung stets primär chemotherapiert. Aus Tab. 52 geht der stadienabhängige Einsatz der Chemotherapie und ihrer Folgemaßnahmen hervor. Stadium I sieht keine Chemotherapie, Stadium II a,b eine adjuvante und Stadium IIc - IIIB eine kurativ intentionierte Chemotherapie vor. Die Wahl des Therapieschemas hängt immer vom Tumorstadium ab: je weiter fortgeschritten der Tumor ist, desto aggressiver wird behandelt.

Nicht resezierbare, residuelle Karzinome haben bei Progression bzw. nicht kompletter Remission nach einer Induktionstherapie auch mit einem anschließenden Salvage-Regime nur geringe kurative Chancen.

Hingegen kann in folgenden Fällen bei 30 % der Patienten mit einer Reinduktionstherapie eine erneute Vollremission erzielt werden:

- bei Progression nach langanhaltender Teilremission
- bei Rezidiv nach Vollremission oder NED mit mehr als zweimonatigem Intervall.

Die adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit hohem Re-

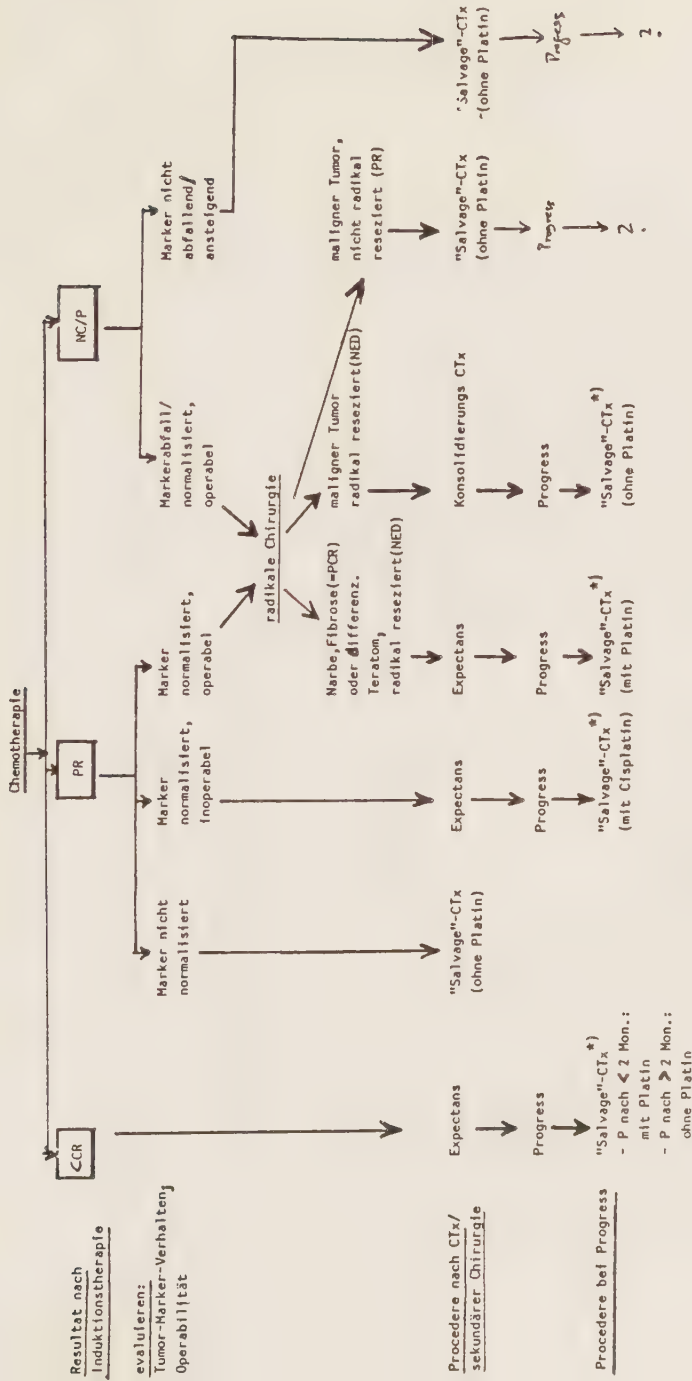
zidivrisiko nach Lymphadenektomie hat sich ebenfalls als sehr wirksam und sinnvoll erwiesen.

Abb. 46 zeigt Induktionstherapien für alle malignen, inoperablen Hodentumoren.

Der weitere Therapieverlauf nach der Induktionstherapie ist Abb. 47 zu entnehmen.

Unerwünschte Nebenwirkungen sind hier vom Chemotherapieplan abhängig.

Für die Prognose der Patienten ist entscheidend, eine langjährige Nachsorge durchzuführen (Tab. 54 + 55).



Resultat nach Induktionstherapie

evaluieren:
Tumor-Marker-Verhalten;
Operabilität

Procedere nach CTx/ sekundärer Chirurgie

Procedere bel Progress

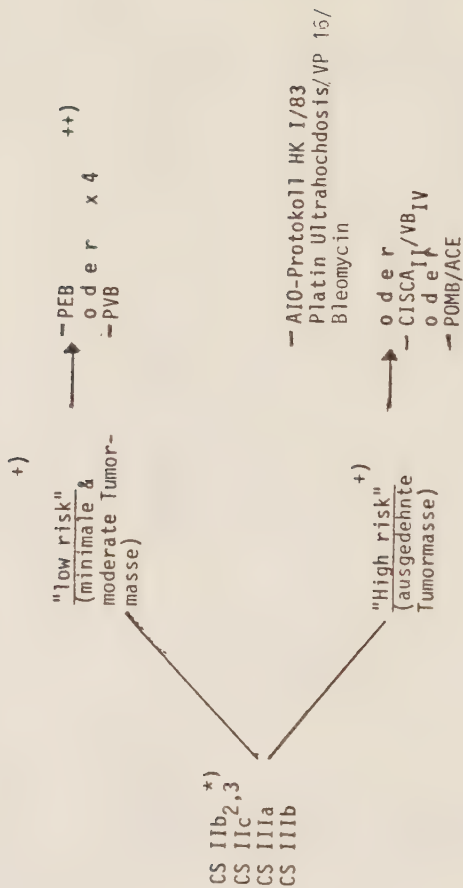
CTx = Chemotherapie

CCR = Klinisch komplette Remission

PCR = Pathologisch komplette Remission

NED = Tumorfrei nach Operation

*) = Bei lokalisierten, insbesondere langsamen Progress: Immer Möglichkeit der Chirurgie evaluieren (möglichst weite Resektion des Tumors)



*) = fakultativ: primäre Chemotherapie oder RLA möglich

+) = Definition siehe unter "Stadieneinteilung"

++) = Bei CR nach 1. Zyklus: nur 3 Zyklen

Therapieschemata sind in den Abb. 34-38 beschrieben.

Abb. 46: Induktionstherapie bei nicht radikal operablen, fortgeschrittenen, seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren nach SCHMOLL (38)

3 SCHLUSS

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird anhand der neueren Literatur - Jahre 1960-1986 - ein Überblick über aktuelle Chemotherapien maligner Tumoren endokriner Organe gegeben.

Dabei wird insbesondere der Einfluß der Chemotherapie auf die endokrinen Tumoren herausgearbeitet.

Wegen der Seltenheit dieser Tumoren werden zu jedem Kapitel einleitend statistische Angaben zur Häufigkeit gemacht, das Klassifikationsproblem erwähnt sowie aktuelle, spezifische diagnostische Methoden und prognostische Aspekte erläutert.

Schwerpunkt der Arbeit ist die Chemotherapie.

Im einzelnen resultiert folgendes:

- 1) Maligne Hypophysentumoren wurden ein einziges Mal mit Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil erfolglos chemotherapiert.
- 2) Chemotherapeutische Erfahrungen bei malignen Epiphysentumoren sind auf Einzelfälle beschränkt, insbesondere auf Ergebnisse bei strahlenresistenten Tumoren mit infauster Prognose. Einzelne Germinome reagierten positiv auf Cyclophosphamid, Aktinomycin D + Bestrahlung bzw. auf VAB- oder PVB-Schemata, zum Teil sogar mit Teilremissionen. Waren die Germinome mit erhöhten HCG-Plasmaspiegeln verbunden, so korrelierten diese mit der Tumorgroße. Embryonale Carcinome reagierten nur auf das VAC-Schema und das VAMBLE-Schema über längere Zeit mit Symptombefreiheit. Der Erfolg korrelierte mit dem Absinken von AFP und HCG im Plasma. Chorioncarcinome sprachen vereinzelt auf Methotrexat allein oder

in Kombination mit Vincristin + Bestrahlung an. Bei Tumorregression fiel hier die HCG-Plasmakonzentration bis zum Normbereich ab.

- 3) Maligne Schilddrüsentumoren zeigten sich häufig gegenüber zytostatischen Behandlungen resistent.

Mit Adriamycin ist jedoch in 30-35 % der Fälle eine Teilremission zu erzielen. In weiteren 28 % kann nach der Literatur damit eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Medulläre Karzinome reagierten am besten, gefolgt von differenzierten und undifferenzierten Tumoren. Wegen seiner hohen Toxizität und seiner kurzen Remissionszeiten ist Bleomycin trotz seiner Ansprechraten von 50-75 % nur Mittel der 2. Wahl.

Bei anaplastischen Karzinomen ist die Adriamycin-/Cisplatin-Kombination hinsichtlich der Remissionsraten, nicht jedoch hinsichtlich der Remissionsdauern erfolgreich.

Zu Verlaufskontrollen bestimmt man Thyreoglobulin für differenzierte und CEA für medulläre und undifferenzierte Karzinome.

Insgesamt sind chemotherapeutische Erfahrungen bei malignen Schilddrüsentumoren immer noch gering und häufig enttäuschend.

- 4) Maligne Parathyroideatumoren therapierte man nur in Einzelfällen zytostatisch. Eindeutige Empfehlungen können deshalb nicht gegeben werden. In Kombination mit chirurgischen Maßnahmen kommen monotherapeutisch Mithramycin, DTIC, Cl₂MDM oder APD in Frage. Mithramycin zeigte im Gegensatz zu den anderen Substanzen keinen Einfluß auf das Karzinom selbst. Polychemotherapeutisch eignen sich das MACC-Schema und die Kombination 5-Fluorouracil/Cyclophosphamid/Dacarbazin.

Wegweisend für den Therapieverlauf kann die Höhe des

Serum-Calcium- und des Parathormon-Spiegels sein.

- 5) Maligne Pankreastumoren werden nur dann chemotherapeutisch behandelt, wenn antihormonelle Medikamente keinen Erfolg mehr haben.

Bei Carcinoiden ist als Induktionstherapie entweder Adriamycin oder 5-Fluorouracil allein oder 5-Fluorouracil + Streptozotocin anzuwenden. Als Reinduktionsschema kommt beim Versagen der Kombinationsbehandlung Adriamycin, beim Versagen von Adriamycin die Kombination in Frage.

Der Therapieerfolg kann mit Serotonin- bzw. 5-Hydroxytryptophan-Bestimmungen kontrolliert werden. Alle anderen malignen, endokrinen Pankreastumoren mit Ausnahme der Glukagonome sprechen auf die Kombination 5-Fluorouracil + Streptozotocin oder 5-Fluorouracil + Streptozotocin + Adriamycin in 30-40 % der Fälle für kurze Zeit an. Kann dem Patienten keine Polychemotherapie zugemutet werden, sollte man Adriamycin allein anwenden. Für Glukagonome scheint DTIC allein die beste Wirkung zu haben. Für Therapieversager hat sich bis jetzt bei all diesen Karzinomen noch keine Rezidivtherapie etabliert.

Verlaufskontrollen sind jeweils anhand der Karzinom-spezifischen Hormone durchzuführen.

- 6) Die multiplen endokrinen Adenopathien werden entsprechend ihrer Symptomatik chemotherapiert.

- 7) Bei den malignen Nebennierenrindentumoren war bisher op'DDD am erfolgreichsten. Dabei korrelierte der Therapieerfolg mit dem op'DDD-Serumspiegel. Konzentrationen unter 10 µg/ml blieben erfolglos. Die op'DDD-Therapie hat kontinuierlich bis zur Tumorprogression zu erfolgen. Bei op'DDD refraktären NNR-Karzinomen

kann ein Versuch mit Cisplatin allein oder in Kombination mit Adriamycin + Cyclophosphamid gemacht werden.

Für Verlaufskontrollen eignen sich freies Cortisol, 17-Hydroxykortiko- und 17-Ketosteroide im 24-h-Urin sowie Testosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat im Serum.

- 8) Einzelne maligne Phäochromozytome behandelte man chemotherapeutisch unterschiedlich. Die Frage nach dem besten Zytostatikum kann wegen der geringen Erfahrung und den minimalen Erfolgsquoten nicht beantwortet werden.

Zur Verlaufsbeobachtung können Vanillinmandelsäure, Meta- und Normetanephine sowie Gesamtkatecholamine bestimmt werden.

- 9) Die moderne Therapie der malignen Ovarialtumoren beruht auf einer ausgewogenen Kombination von Operation, Chemotherapie und Bestrahlung. Die zytostatische Wirksamkeit ist vor Therapiebeginn anhand von Chemotherapieresistenztests zu ermitteln.

Bei epithelialen Ovarialkarzinomen hat sich als Therapie der Wahl das PAC-Schema nach EHRlich durchgesetzt. Bei Kontraindikation gegen Adriamycin therapiert man mit Cisplatin + Cyclophosphamid, bei Kontraindikation gegen Cisplatin mit Adriamycin + Cyclophosphamid und bei Kontraindikation gegen Adriamycin und Cisplatin mit Methotrexat + 5-Fluorouracil + Cyclophosphamid + Hexamethylmelamin. Kann eine Polychemotherapie nicht angewandt werden, ist Melphalan allein einzusetzen. Zur palliativen Langzeit- oder Erhaltungstherapie kommen Cyclophosphamid oder Treosulfan in Frage.

Ovariale Chorioncarcinome sind primär nach dem MAC-

Schema zu behandeln, welches in 80 % der Fälle postoperativ zur Heilung führt. Bei Resistenz ist das PVB-Schema anzuwenden.

Die chemotherapeutischen Erfahrungen bei Ovarialkarzinomen während der Schwangerschaft bzw. bei ovarialen Keimzell- und Stromatumoren können wegen der geringen Behandlungsfälle nicht beurteilt werden.

Unter Chemotherapie progrediente Ovarialkarzinome reagieren auf einen Chemotherapiewechsel nur bedingt und mit kurzen Remissionszeiten.

Tumormarker (β -HCG, AFP) sind nur bei Keimzelltumoren von Bedeutung.

- 10) Bei malignen Hodentumoren sind nahezu alle Patienten im frühen Erkrankungsstadium und etwa 50-70 % der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung heilbar. Therapiestrategisch wurden bei den Seminomen nach der Orchiektomie in den Stadien I - II_{b1} die Strahlentherapie, in den Stadien II_{b2} - III_b primär die Chemotherapie nach dem PEB- oder PVB-Schema angewandt. Eine Erhaltungstherapie im eigentlichen Sinne gibt es hier nicht. Nichtseminome werden nach Orchiektomie stets primär chemotherapiert. Bei der "low-risk"-Gruppe ist das PEB- oder das PVB-Schema, bei der "high-risk"-Gruppe CISCA^{II}/VB^{IV} oder POMB/ACE oder Cisplatin Ultrahochdosis/VP 16/Bleomycin anzuwenden. Nicht resezierbare Karzinome haben bei Progression bzw. nicht kompletter Remission nach einer Induktionstherapie mit dem anschließenden Salvage-Regim nur geringe Heilungschancen. Bei Progression nach langanhaltender Teilremission bzw. bei Rezidiv nach mehr als 2 Monaten Vollremission hingegen ist eine erneute Vollremission in 30 % der Fälle mit einer Reinduktionstherapie zu erzielen. Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko erweisen sich nach Lymphektomie adjuvante Chemotherapien als sehr wirkungsvoll. Therapieverläufe können mit den Tumormarkern AFP und β -HCG kontrolliert werden.

10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532

51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[Faint, illegible handwritten notes]

[illegible][illegible]

Species	Sex	Age	Weight (g)	Length (mm)	Wing (mm)	Tail (mm)	Culmen (mm)	Gape (mm)	Bill (mm)	Foot (mm)	Toe (mm)	Middle toe (mm)	Claw (mm)	Weight (g)	Length (mm)	Wing (mm)	Tail (mm)	Culmen (mm)	Gape (mm)	Bill (mm)	Foot (mm)	Toe (mm)	Middle toe (mm)	Claw (mm)
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	10.5	110	55	45	15	10	15	10	10	10	10	10.5	110	55	45	15	10	15	10	10	10	10
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	9.5	105	50	40	14	9	14	9	9	9	9	9.5	105	50	40	14	9	14	9	9	9	9
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	11.5	115	60	50	16	11	16	11	11	11	11	11.5	115	60	50	16	11	16	11	11	11	11
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	10.0	110	55	45	15	10	15	10	10	10	10	10.0	110	55	45	15	10	15	10	10	10	10
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	12.0	120	65	55	17	12	17	12	12	12	12	12.0	120	65	55	17	12	17	12	12	12	12
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	11.0	115	60	50	16	11	16	11	11	11	11	11.0	115	60	50	16	11	16	11	11	11	11
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	13.0	130	70	60	18	13	18	13	13	13	13	13.0	130	70	60	18	13	18	13	13	13	13
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	12.0	125	65	55	17	12	17	12	12	12	12	12.0	125	65	55	17	12	17	12	12	12	12
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	14.0	140	75	65	19	14	19	14	14	14	14	14.0	140	75	65	19	14	19	14	14	14	14
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	13.0	135	70	60	18	13	18	13	13	13	13	13.0	135	70	60	18	13	18	13	13	13	13
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	15.0	150	80	70	20	15	20	15	15	15	15	15.0	150	80	70	20	15	20	15	15	15	15
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	14.0	145	75	65	19	14	19	14	14	14	14	14.0	145	75	65	19	14	19	14	14	14	14
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	16.0	160	85	75	21	16	21	16	16	16	16	16.0	160	85	75	21	16	21	16	16	16	16
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	15.0	155	80	70	20	15	20	15	15	15	15	15.0	155	80	70	20	15	20	15	15	15	15
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	17.0	170	90	80	22	17	22	17	17	17	17	17.0	170	90	80	22	17	22	17	17	17	17
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	16.0	165	85	75	21	16	21	16	16	16	16	16.0	165	85	75	21	16	21	16	16	16	16
<i>Alcedo</i>	♂	Ad.	18.0	180	95	85	23	18	23	18	18	18	18	18.0	180	95	85	23	18	23	18	18	18	18
<i>Alcedo</i>	♀	Ad.	17.0	175	90	80	22	17	22	17	17	17	17	17.0	175	90	80	22	17	22</				

(continued)

[illegible][illegible][illegible]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

- 12 GEROULANOS S.T.: Chromophobes Hypophysenkarzinom mit Leber- und Knochenmetastasen. Schweiz. med. Wschr. 99, 1817-1824 (1969)
- 13 GRAF C.J., BLINDERMAN E.E., TERPLAN K.L.: Pituitary carcinoma in a child with distant metastases. J. Neurosurg. 19, 254-259 (1962)
- 14 GULOTTA F., KLEIN H.: La microscopia elettronica nella diagnostica tumorale-neoplasia atipica della regione ipofisaria identificata con il ultramicroscopio carcinoma dell'ipofisi. Pathologia 45, 353-355 (1983)
- 15 HENDERSON W.R.: The pituitary adenomata: a follow-up study of the surgical results in 338 cases. Brit. J. Surg. 26, 811-921 (1939)
- 16 KAISER F., ORTH D., MUKAI K., OPPENHEIMER J.: A pituitary parasellar tumor with extracranial metastases and high partially suppressible levels of Adrenocorticotropin and related Peptides. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 57, 649-653 (1983)
- 17 KÖHLMEIER W.: Zur Kenntnis der metastasierenden Hypophysengeschwülste. Virchows Arch. Pathol. Anat. 312, 26-34 (1944)
- 18 KRAUS J.E.: Neoplastic diseases of the human hypophysis. Arch. Pathol. 39, 343-349 (1945)
- 19 MADONICK M.J., RUBINSTEIN L.J., DASCO M.R., RIBNER H.: Chromophobe adenoma of pituitary gland with subarachnoid metastases. Neurology 13, 836-840 (1963)
- 20 MARTIN N., HALES M., WILSON C.: Cereballar metastasis from a prolactinoma during treatment with bromocriptin. J. Neurosurg. 55, 615-619 (1981)
- 21 MOBERG A.: A case of pituitary chromophobe adenoma with metastases in the heart. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 45, 243-249 (1959)
- 22 ODELL W.D., NELSON D.H.: Pituary tumors. Futura publishing company Mount Kisco, New York 1984
- 23 OGILVY K.M., JAKUBOWSKI J., SHORTLAND J.R.: Spinal subarachnoid spread of pituitary adenoma. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 37, 1186 (1974)
- 24 OGILVY K.M., JAKUBOWSKI J.: Intracranial dissemination of pituitary adenomas. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 36, 199-206 (1973)

- 25 QUEIROZ S., FACURE N., FACURE J., MODESTO N., FARIA L.: Pituitary carcinoma with liver metastases and Cushing Syndrome. Case report. Arch. Pathol. 99, 32-35 (1975)
- 26 RAITI S.: Pituitary adenomas and other tumors: review in perspective of diagnosis and treatment. Child's Brain 9, 147-155 (1982)
- 27 RAND R., PARKER R.G., CARLSON H.E.: Pituitary tumors, in: Haskell C.M.: Cancer Treatment. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto 1985
- 28 SAEGER W.: Spezielle pathologische Anatomie - ein Lehrbuch und Nachschlagewerk, Band XIV, Endokrine Organe, 1, pp 1-226. Springer Berlin 1981
- 29 SAEGER W.: Hypophyse, in: Pathologie III (Remmele W.). Springer Berlin, Heidelberg, New York 1984
- 30 SALASSA R.M., KEARNS T.P., KERNOHAN J.W.: Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrin. Metab. 19, 1523-1539 (1959)
- 31 SCHOLZ D.A., GASTINEAU C.F., HARRISON E.G.: Cushing's syndrome with malignant chromophobe tumor of the pituitary and extracranial metastasis: Report of case. Proc. Staff Meet Mayo Clin. 37, 31-42 (1962)
- 32 SHELDON W.H., GOLDEN A., BONDY P.K.: Cushing's syndrome produced by a pituitary basophil carcinoma with hepatic metastases. Am. J. Med. 17, 134-142 (1954)
- 33 SOLITAIRE G.B., JATLOW P.: Adenohypophysial carcinoma. Case report. J. Neurosurg. 26, 624-632 (1967)

Zu 2.2: CHEMOTHERAPIE MALIGNER EPIPHYSENTUMOREN

- 1 ALLEN J.F., HELSON L.: High-dose cyclophosphamide chemotherapy for recurrent CNS tumors in children. J. Neurosurg. 55, 749-756 (1981)
- 2 ARITA N., USHIO Y., ABEKURA M., KOSHINO K., HAYAKAWA T.: Embryonal carcinoma with teratomatous elements in the region of the pineal gland. Surg. Neurol. 9, 198-202 (1978)
- 3 BESTLE J.: Extragonadal endodermal sinus tumors originating in the region of the pineal gland. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 74, 214-222 (1968)

- 4 BORDEN S., WEBER A.L., TOCH R., WANG C.C.: Pineal Germinoma. *Am. J. Dis. Child* 126, 214-216 (1973)
- 5 BOYD M., STEINBOK P.: Pineal region tumors. *Can. J. Neurol. Sci.* 12, 35-38 (1985)
- 6 CANGIR A., EYS J., BERRY D.H., HVIZDALA E., MORGAN S.K.: Combination chemotherapy with MOPP in children with recurrent brain tumors. *Med. Pediatric Oncol.* 4, 253-261 (1978)
- 7 CHAPMAN P.H., LINGGOOD R.M.: The management of the pineal tumors: a recent reappraisal. *Cancer* 46, 1253-1257 (1980)
- 8 DE GIROLAMI U., SCHMIDEK H.: Clinicopathological study of 53 tumors of the pineal region. *J. Neurosurg.* 39, 455-462 (1973)
- 9 DE TRIBOLET N., BARRELET L.: Successful chemotherapy of pinealoma. *Lancet* 10, 1228-1229 (1977)
- 10 DE VITA: *Cancer. Principles and practice of Oncology.* Philadelphia 1982
- 11 EINHORN L.H., DONOHUE J.: Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastine, and Bleomycin Combination Chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Int. Med.* 87, 293-298 (1977)
- 12 GINSBERG S., KIRSHNER J., REICH S., PANASCI L., FINKELSTEIN T., FANDRICH S., FITZPATRICK A., SHECHTMAN L., COMIS R.: Systemic chemotherapy for a primary germ cell tumor of the brain: a pharmacokinetic study. *Cancer Treat. Rep.* 65, 477-483 (1981)
- 13 GRANT F.C.: A study of the results of surgical treatment in 2326 consecutive patients with brain tumors. *J. Neurosurg.* 13, 479-488 (1956)
- 14 HAASE J., NIELSEN K.: Value of tumor markers in the treatment of endodermal sinus tumors and choriocharcinomas in the pineal region. *Neurosurg.* 5, 485-488 (1979)
- 15 HAASE J., NØRGAARD-PETERSEN B.: AFP and HCG as biochemical markers of intracranial germ-cell tumours. *Acta Neurochir.* 50, 67-69 (1979)
- 16 HAYAKAWA T., USHIO K., MORIMOTO H., HASEGAWA H., MOGAMI H., HORIBATA K.: Uptake of bleomycin by human brain tumours. *J. of Neurology, Neurosurg., Psychiatry* 39, 341-349 (1976)

- 17 JOOMA R., KENDALL B.W.: Giagnosis and management of pineal tumors. *J. Neurosurg.* 58, 654-665 (1983)
- 18 KAWAKAMI Y., YAMADA O., TABUCHI K., OHMOTO T., NISHIMOTO A.: Primary intracranial Choriocarcinoma. *J. Neurosurg.* 53, 369-374 (1980)
- 19 KERNOHAN J.W., SAYRE G.P.: Tumors of the central nervous system, in: Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology Washington D.C. 1952, pp 125-129
- 20 KIRSHNER J., GINSBERG S., FITZPATRICK A., COMIS R.L.: Treatment of a primary intracranial germ tumor with systemic chemotherapy. *Med. Pediatric Oncology* 9, 361-365 (1981)
- 21 LI M.C., HERTZ R., SPENCER D.B.: Effect of methotrexat therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93, 361-366 (1956)
- 22 MARQUEZ E.M., VILLANUEVA J.P., BUENO J.G., PUENTES M.F.: Primary intraventricular Choriocarcinoma. *Surg. Neurol.* 11, 21-24 (1979)
- 23 MUROVIC J.A., ONGLEY J.P., PARKER J.C., PAGE L.K.: Manifestations and therapeutic considerations in pineal yolk-sac tumors. *J. Neurosurg.* 55, 303-307 (1981)
- 24 NAKAJIMA F., PAK S., FUJITSU K., KUBAWARA T.: A case of alpha-fetoprotein producing primary intracranial embryonal carcinoma treated with combination chemotherapy with cis-platinum, vinblastine and bleomycin. *No Shinkei Geka* 9, 371-375 (1981)
- 25 NEUWELT E.A., GLASBERG M., FRENKEL E., CLARK W.K.: Malignant pineal region tumors. *J. Neurosurg.* 51, 597-607 (1979)
- 26 NØRGAARD-PETERSEN B., ALBRECHTSEN R., TEILUM G.: Serum alpha-foetoprotein as a marker for endodermal sinus tumour (yolk-sac tumour) or a vitelline component of "teratocarcinoma". *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 83A, 573-589 (1975)
- 27 NØRGAARD-PETERSEN B., LINDHOLM J., ALBRECHTSEN R., ARENDS J., DIEMER N.H., RIISHEDE J.: Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in a patient with a primary intracranial germ cell tumor. *Cancer* 41, 2315-2320 (1978)

- 28 ONO N., TAKEDA F., UKI J., ZAMA A., HAYASHI Y.,
SAMOI K.: A suprasellar embryonal carcinoma pro-
ducing alphafetoprotein and human chorionic
gonadotropin; treated with combined chemotherapy
followed by radiotherapy. Surg. Neurol. 18, 435-
443 (1982)
- 29 PERLIN E., ENGELER J.W. Jr., EDSON M.: The value of
serial measurement of both human chorionic gonado-
tropin and alpha-fetoprotein for monitoring
germinal cell tumors. Cancer 37, 215-219 (1976)
- 30 PRIOLEAU G., WILSON C.: Endodermal sinus tumor of the
pineal region. Cancer 38, 2489-2493 (1976)
- 31 ROSS G.T., STOLBACH L.L., HERTZ R.: Actinomycin D
in the treatment of methotrexat resistant tropho-
blastic disease in woman. Cancer Res. 22, 1015-
1017 (1962)
- 32 RUSSELL D.S., RUBINSTEIN L.J.: Pathology of Tumours
of the Nervous System. Ed. 4, Edward Arnold Lon-
don 1977, pp 283-298
- 33 SANO K.: Pineal region tumors: problems in patho-
logy and treatment. Clin. Neurosurg. 30, 59-91
(1982)
- 34 SHAPIRO W.R.: Brain Tumors, Cancer Chemotherapy
1979. The EORTC Cancer Chemotherapy Annual 1.
Amsterdam: Excerpta Medica 1979, pp 451-472
- 35 SHINOMIYA Y., TOYA S., IWATA T., HOSODA Y.: Radio-
immunassay of alpha-fetoprotein in children with
primary intracranial tumors. Childs Brain 5,
450-458 (1979)
- 36 SMITH J.P., RUTLEDGE F., SUTOW W.W.: Malignant
gynecologic tumors in children - Current approa-
ches to treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. 116,
261-270 (1973)
- 37 STILP T.J., BUCY P.C., BREWER J.I.: Cure of meta-
static choriocarcinoma of the brain. JAMA 221,
276-279 (1972)
- 38 SUNG D.I., HARISIADIS L., CHANG C.H.: Midline pineal
tumors and suprasellar germinomas: highly curable
by irradiation. Radiology 128, 745-751 (1978)
- 39 TAKEUCHI J., HIRAI O., KONISHI T.: Value of blood
AFP and HCG levels in the diagnosis of intracra-
nial germ cell tumors. Neurol. Med. Chir. 20,
1197-1202 (1980)

- 40 TEILUM G.: Classification of endodermal sinus tumor (mesoblastoma vitellinum) and so-called "embryonal carcinoma" of the ovary. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 64, 407-429 (1965)
- 41 VENTUREYRA E.C.G.: Pineal region: surgical management of tumours and vascular malformations. Surg. Neurol. 16, 77-84 (1981)
- 42 VICK N.A., KHANDEKAR J.D., BIGNER D.D.: Chemotherapy of Brain tumors. Arch. Neurol. 34, 523-526 (1977)
- 43 WAGA S., HANDA H., YAMASHITA J.: Intracranial Germinomas: Treatment and Results. Surg. Neurol. 11, 167-172 (1979)
- 44 WARA W.M., JENKIN R.D.T., EVANS A., ERTEL I., ORTEGA J., WILSON C., HAMMOND D.: Tumors of the pineal and suprasellar region: Children's Cancer Study group treatment results 1960-1975. Cancer 43, 698-701 (1979)
- 45 WOOD J.H., ZIMMERMAN R.A., BRUCE D.A., BILANIUK L.T., NORRIS D.G., SCHUT L.: Assessment and management of pineal-region and related tumors. Surg. Neurol. 16, 192-210 (1981)
- 46 YOSHIDA K., TOYA S., OTHANI M., OKUI S. TAKENAKA N., HARIGAYA K.: Extraneural metastasis of chorio-carcinomatous element in pineal germ-cell tumor. J. Neurosurg. 63, 463-446 (1985)

Zu 2.3: CHEMOTHERAPIE MALIGNER SCHILDDRÜSENTUMOREN

- 1 ALEXIEVA-FIGUSCH J., VAN GLISE H.A.: Chemotherapy in carcinoma of the thyroid: retrospective and prospective. Ann. Radiol. 20, 810-813 (1977)
- 2 ANSFIELD F.J., SCHROEDER J.M., CURRERI A.R.: Five years' clinical experience with SFU. J. Am. Med. Assoc. 181, 295-299 (1962)
- 3 ARIEL I.M.: Therapeutic effects of hydroxyurea. Cancer 25, 705-714 (1970)
- 4 BENJAMIN R.S., WIERNIK P.H., BACHUV N.R.: Adriamycin chemotherapy. Efficacy, safety and pharmacological basis of a single intermittent high-dosage schedule. Cancer 35, 19 ff. (1974)

- 5 BENKER H.J., DABAG S., REINWEIN D., SEEGER S.: Chemo-
therapie der Schilddrüsenkarzinome, in: Schild-
drüsentumoren, Becker H.D. und Heinze H.G.
Springer Verlag Heidelberg, New York 1984,
pp 187-195
- 6 BENKER G., REINWEIN D.: Ergebnisse der Chemotherapie
des Schilddrüsenkarzinoms. Dt. med. Wochenschrift
11, 403 (1983)
- 7 BENKER G., HACKENBERG K., HOFF G., SEEGER S., EBKE
J., WINDECK R.: Zytostatische Kombinationsbehand-
lung metastasierender Schilddrüsenkarzinome mit
Doxorubicin und Bleomycin. Dt. med. Wschr. 198,
1908-1913 (1977)
- 8 BENNETT J.M., REICH S.D., Bleomycin. Diagnosis and
treatment. Ann. Int. Med. 90, 945-948 (1979)
- 9 BLOOMER W.D.: The thyroid gland, in: De Vita V.T.
Jr., Hellman S., Rosenberg St.A.: Cancer, prin-
ciples and practice of oncology. Lipincott J.B.
Company Philadelphia, Toronto 1982
- 10 BLUM R.H., LIVINGSTON R., CARTER S.: Hexamethylamine -
a new drug with activity in solid tumors. Europ.
J. Cancer 9, 195-202 (1973)
- 11 BLUM R.H., CARTER S.K., AGRE K.: A clinical review
of bleomycin - a new antineoplastic agent. Cancer
31, 903-914 (1973)
- 12 BÖRNER W., EICHNER R., REINERS Chr., RUPPERT G.,
SCHAFFHASER R., SEYBOLD K.: Zur Diagnostik und
Therapie des Schilddrüsenmalignoms. Therapiewoche
28, 9272-9291 (1981)
- 13 BONADONNA G., DE LENA M., MONFARDINI S., BARTOLI C.,
BADETTA E., BERETTA G., FOSSATI-BELLANI F.: Cli-
nical trials with bleomycin in lymphomas and in
solid tumors. Europ. J. Cancer 8, 205-215 (1972)
- 14 BONADONNA G., MONFARDINI S., DE LENA M., FOSSATI-
BELLANI F., BWRETTA G.: Phase I and preliminary
Phase II evaluation of Adriamycin. Cancer Res. 30,
2572-2582 (1970)
- 15 BURGESS M.A., HILL C.S. Jr.: Chemotherapy in the
management of thyroid cancer, in: Thyroid Cancer
(Ed.) Greenfield L.D., pp 233-245. CRC Press
W. Palm Beach, Florida 1978
- 16 BYAR P.D., GREEN B.S., DAR P. et al.: A prognostic

- index for thyroid carcinoma. A Study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. Europ. J. Cancer 15, 1033-1044 (1979)
- 17 CADY B., COHN R., ROSSI R.L., SEDGWICK C.E., MEISSNER W.A., WERBER J., GELMAN R.S.: The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma. Surgery 94, 978-983 (1983)
- 18 CALMETTES C., MOUKHTAR M.S., MILHAUD G.: Plasma Carcinoembryonic Antigen versus Plasma Calcitonin in the Diagnosis of Medullary Carcinoma of the thyroid. Cancer Immunol. Immunother. 4, 251-256 (1978)
- 19 CASTERLINE P.F., JAUQUES D.A., BLOM H., WARTOFSKY L.: Anaplastic giant and spindle-cell carcinoma of the thyroid. Cancer 45, 1689-1692 (1980)
- 20 CHIMENES H., GARNIER H., LEVY R., PEREZ R., CHOMETTE G.: Cancer indifférencé du corps thyroïde. Nouvelle presse médecine 4, 34 ff. (1975)
- 21 CITTADINI A.: Problemi di cancerologia clinica: 10 shock citostatica con ciclofosfamide. Minerva Medica 57, 1715-1723 (1966)
- 22 CLARK O.H.: Thyroid malignancy, in: Conn's Current Therapy, Conn H.F., pp 500-501. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1983
- 23 COGGINS P.R., RAVDIN R.G., EISMAN S.H.: Clinical evaluation of a new alkylating agent: Cytaxon (cyclophosphamide). Cancer 13, 1254-1264 (1960)
- 24 DVOZ J.P., MORARDET N., CHARBORD P. et al.: Chemotherapy of differentiated thyroid carcinomas. Clinical results and effects on the granulocytic stem cell compartment. Ann. Radiol (Paris) 20, 814-818 (1978)
- 25 EDMONDES C.J.: Treatment of thyroid cancer. Clin. Endocrin. Metabolisme 8, 223-227 (1979)
- 26 EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH ON TREATMENT OF CANCER (EORTC): VP 16-213 in treatment of acute leukaemias, haematosarcomas and solid tumors. Brit. Med. J., 199-202 (1973)
- 27 FREI E.: Combination cancer therapy: presidential address. Cancer Res. 32, 2593-2607 (1972)

- 28 FUJIMORI M., SAKACHIN G., IZUO M., ABE G., MORITA S.,
NASHIMOTA J., ISHIKAWA S., SADAMITSU H., KAWAI T.:
Studies on regional perfusion and intra-arterial
infusion for cancer chemotherapy. Surgery 55, 630
(1964)
- 29 GANDON J., PEYNÈGRE R., TANNIOU C., BRASNN D.: Cancer
indifférenciés du corps thyroïde. Intérêt de
l'Adriablastine. Ann. Oto-Laryng. (Paris) 95, 727-
730 (1978)
- 30 GEMSENJÄGER E., STAUB J.J., HEITZ U.: Therapie des
differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Schweiz.
med. Wschr. 115, 153-159 (1985)
- 31 GLANZMANN W.H.: Behandlung und Prognose des folliku-
lären und papillären Schilddrüsenkarzinoms. Strah-
lentherapie 155, 515-528 (1979)
- 32 GOTTLIEB J.A., HILL C.S.: Adriamycin (NSC 123127)
therapy in thyroid carcinoma. Cancer Chemother.
Rep. 6, 283-296 (1975)
- 33 GOTTLIEB A.J., HILL C.S.: Chemotherapy of thyroid
cancer with Adriamycin. N. Engl. J. Med. 290,
193-197 (1974)
- 34 GOTTLIEB J.A., HILLS C.S. Jr., IBANEZ M.L., CLARK
R.L.: Chemotherapy of thyroid cancer. Cancer 30,
848-853 (1972)
- 35 GOTTLIEB J.A., MC CREDIE K.B., HERSH E.M.: Initial
clinical studies with methyl-CCNU. Proceedings of
Am. Assoc. Cancer Research 13, 79-82 (1972)
- 36 HAAS C.D., COLTMAN C.A., GOTTLIEB J.A., HANT A.,
UNCE J.K., TALLEY R.W., SAMAL B., WILSON H.F.,
HOOGSTRATAN B.: Phase II evaluation of bleomycin.
Cancer 38, 8-13 (1976)
- 37 HALNAN K.E.: The place of the non-surgical methods in
diagnosis and management, and the long-term value
of treatment of thyroid cancer. Brit. J. Surg. 52,
736-739 (1965)
- 38 HARADA T., NISHIKAWA Y., SUZUKI T., IRO K., BABA S.:
Bleomycin Treatment for Cancer of the thyroid.
The American Journal of Surgery 122, 53-57 (1971)
- 39 HARRIS M.N., MEDREN T.J., GOLOMB F.M., GUNPORT S.L.,
POSTEL A.H., WRIGHT J.C.: Chemotherapy with
streptonigrin in advanced cancer. Cancer 18, 49-57
(1965)

- 40 HEDINGER C., RÜTTNER J.R., ZBINDEN G.: Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974. Schweiz. med. Wschr. 105, 1000-1006 (1975)
- 41 HEINZE H.G.: Die Radiojodtherapie maligner Schilddrüsentumoren. Therapiewoche 30, 6892-6906 (1980)
- 42 HEINZE H.G., PABST H.W.: Struma Maligna. Strahlentherapie 139, 656-664 (1970)
- 43 HURLEY J.D., SCHULTE W., KITZEROW E.: Aminoimino-methane sulfinic acid (AIMSA) a preliminary study of human toxicology and therapeutic investigation. Cancer Chemother. Rep. 11, 99-108 (1961)
- 44 HUSAIN M., ELSEVER N.P., LOCK J.P., GEORGE F.W., KOTZ H.F.: Failure of medullary carcinoma of the thyroid to respond to Doxorubicin therapy. Hormone research 9, 22-25 (1978)
- 45 JZBICKI R., AL-SARRAF M., REED M.L., VAUGHN C.B., VAIKEVICINS V.K.: Further clinical trials with profiromycin (NSC 56410). Cancer Chemother. Reports 56, 615-624 (1972)
- 46 JEREB B., STJERUSWARD J., LOWHAGEN T.: Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer 35, 1293 (1975)
- 47 KARANOFF J.H.: Adriamycin (NSC-123127) studies in adult patients. Cancer Chemotherapy Reports 6, 253 (1975)
- 48 KIM JAE HO, LEEPER D.R.: Treatment of anaplastic Giant and spindle cell Carcinoma of the thyroid gland with combination Adriamycin and radiation therapy. Cancer 52, 954-957 (1983)
- 49 KLEIN E.: Die bösartigen Geschwülste der Schilddrüse, in: Die Krankheiten der Schilddrüse, K. Oberdisse, E. Klein, D. Reinwein. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1980 2. Aufl., pp 538-589
- 50 KLEIN E.: Die Schilddrüse, Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten. Springer Verlag Heidelberg, Berlin, New York 1978, 167-184
- 51 LEEPER R.D., SHIMAOKA K.: Treatment of Metastatic Thyroid Cancer. Clinics in Endocrinology and Metabolism Vol. 9, No. 2, 383-404 (1980)
- 52 LERNER H.J., BECKLOFF G.L., GODWIN M.C.: Hydrourea

- (NSC 32065) intermittent therapy in malignant diseases. Cancer Chemother. Rep. 53, 385-395 (1969)
- 53 NILLES M., WEHR M., KÖHLER F.: Adriamycin-Kardiomyopathie. Med. Welt 35, 103-108 (1984)
- 54 O'BRYAN R.M., BAKER I.H., GOTTLIEB J.A., RIVKIN S.E., BALCERZAK S.P., GRUMET G.N., SALMON S.E., MOON T.E., HOOGSTRATEN B.: Dose-response evaluation of adriamycin in human neoplasia. Cancer 39, 1940 ff. (1977)
- 55 O'BRYAN R.M., LUCE J.K., TALLEY R.W., GOTTLIEB J.A., BAKER L.H., BONADONNA G.: Phase II Evaluation of Adriamycin in human neoplasia. Cancer 32, 1-8 (1973)
- 56 OMURA G.A., ROBERTS G.A.: Combination therapy of solid tumors using 1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosurea (BCNU), vincristine, Methotrexat and 5 fluorouracil. Cancer 31, 1374 (1973)
- 57 PFANNENSTIEL P.: Prinzipien der Behandlung mit Schilddrüsenhormon. MMW 122, 961-966 (1980)
- 58 PRESANT, KLAHR C., OLANDER J., GATEWOOD D.: Amphotericin B plus 1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosurea (BCNU) vincristine, methotrexat and 5 FU. Cancer 31, 1374 (1973)
- 59 REINERS Chr.: Spezifische und unspezifische Tumormarker beim Schilddrüsenkarzinom. Tumordignostik 2, 199-208 (1981)
- 60 RICCABONA G., ZECHMANN W., FIU H.: Cytostatic drug therapy of thyroid cancer, in: Robbins J., BRAUER-MANN L.E.: Thyroid research. Elsevier New York 1976, p 583
- 61 RIVA G., STRAUB P.W., VORBURGER C., UEHLINGER A.: Klassifizierung der Schilddrüsentumoren. Schweiz. Med. Wschr. 105, 997-1000 (1975)
- 62 ROCHLIN D.B., SHINER J., LANGDON E., OTTOMAN R.: Use of 5 FU in disseminated solid neoplasms. Ann. Surg. 156, 105-113 (1962)
- 63 ROGERS J.D., KINDBERG B.D., HILL C.S. Jr., GEHAN E.: Spindle cell carcinoma of the thyroid: a different therapeutic approach. Cancer 34, 1328 (1974)

- 64 SCHREML W.: Derzeitiger Stand der zytostatischen Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 27, 75-77 (1977)
- 65 SHIMAOKA K.: Adjunctive Management of Thyroid Cancer: Chemotherapy. J. of Sur. Oncology 15, 283-286 (1980)
- 66 SHIMAOKA K., REYES J.: Chemotherapy of thyroid carcinoma, in: Robbins J., Braverman L.E.: Thyroid Research, pp 586-589. Amsterdam: Excerpta Medica 1976
- 67 SHIMAOKA K., SAKO K., FRIEDMAN M., BAKSHI S., RAO U.: Carcinoma of the thyroid gland. International advances in surgical oncology. Surg. Oncol. 3, 111-155 (1980)
- 68 SHIMAOKA K., SCHOENFELD D.A., LERNER H.: A randomized trial of adriamycin plus cis-diammine-dichloroplatinum thyroid carcinoma. Proc. ASCO 2, 168 (1983)
- 69 SOKAL M., HARMER C.L.: Chemotherapy for anaplastic carcinoma of the Thyroid. Clinical Oncology 4, 3 (1978)
- 70 SPANOS A.G., WALK D., DESNER R.M., KHAN A. et al.: Preoperative chemotherapy for giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer, 50, 2252-2256 (1982)
- 71 STAUNTON M.D., SKEET R.G.: Thyroid cancer: prognosis in 469 patients. British Journal of Surgery 66, 643-647 (1979)
- 72 WELLS S.A. Jr., HAAGENSEN D.E., MARTSON-LINEHAM W.: The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. Cancer 42, 1498-1503 (1978)
- 73 WICART L.: L'ifosfamide dans le traitement des tumeurs solides et de leurs metastases. Nouvelle Presse Medicale 5, 996 (1976)
- 74 WILSON W.L., HURLEY J.D., MRAZEK R.G.: Phase II study of alanine mustard (NSC 17663). Cancer Chemother. Rep. 54, 361-363 (1970)
- WILSON W.L., BISEL H.F., KREMENTS E.T., LIEN R.C., ROHASKA: Further clinical evaluation of 2 deoxy 5 flurouridine (NSC 27640). Cancer Chemother. Rep. 51, 85-90 (1967)

Zu 2.4: CHEMOTHERAPIE MALIGNER PARATHYROIDEATUMOREN

- 1 ALDINGER K.A., HICKEY R.C., IBANEZ M.L., SAMAAN N.A.:
Parathyroid carcinoma. Cancer 49, 388-397 (1982)
- 2 ALTENÄHR E.: Pathologische Anatomie der Nebenschilddrüsen, in: Rothmund M. (ed.). Thieme Verlag Stuttgart 1980, p 128
- 3 ANDERSON B.J., SAMAAN N.A., HICKE Y.R.C.,
VASSILOPOULOU'SELLIN R., ORDONEZ N.G.: Parathyroid carcinoma: features and difficulties in diagnosis and management. Surgery 94, 906-915 (1983)
- 4 AU W.Y.W.: Calcitonin treatment of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma: synergistic effect of prednisone on long term treatment of hypercalcemia. Arch. Int. Med. 135, 1594-1597 (1975)
- 5 BÄHR K., GIESBE H., MÜLLER G.: Probleme bei der Diagnostik und Therapie des Epithelkörperchencarcinoms. Therapiewoche 28, 3711-3712 (1978)
- 6 BINSTOCK M.L., MUNDY G.R.: Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. Ann. Int. Med. 93, 269-272 (1980)
- 7 BUKOWSKI R.M., SHEELER L., CUNNINGHAM J., ESSELSTYN C.: Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. Archive of intern. medicine 144, 399 (1984)
- 8 CALABRESI P., PARKS R.E. Jr.: Alkylating agents anti-metabolites, hormones and other antiproliferative agents, in: Goodman L.S., Gilman A. (eds.): The pharmacological basis of therapeutics. Mc Millan Publishing Co. Inc. New York 1980, pp 1292-1293
- 9 CALANDRA D.B., CHEJFEC G., FOY B.K., LAWRENCE A.M., PALOYAN E.: Parathyroid carcinoma: Biochemical and pathologic response to DTIC. Surgery 96, 1132 (1984)
- 10 CHANINIAN A.P.: Chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. Arch. Intern. Med. 144, 1889 (1984)
- 11 CHAHINIAN A.P., HOLLAND J.F., NIEBURGS H.W.: Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma: Ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. Am. J. Med. Sci. 282, 80-84 (1981)

- 12 COOK P.B.: Hyperparathyroidisme due to parathyroid carcinoma. J. Bone Joint Surg. 40B, 546-554 (1958)
- 13 DÖLLE W.: Therapie der lebensbedrohlichen Hypercalcämie mit Mithramycin. Internist 14, 289-290 (1973)
- 14 FRIEDMAN E.W., SCHWARTZ A.E.: Parathyroid carcinoma, in: Krieger D., Bardin W.C.: Current Therapy in Endocrinology, 1983-1984. Decker Philadelphia, Toronto 1983
- 15 GOTTSWINTER R., ZIEGLER R., WEISE J.H., BACZAKO K., HEYMER B., HERFARTH C.: Beobachtungen zum Epithelkörperchencarcinom. Klin. Wochenschr. 62, 613-620 (1984)
- 16 IRMER W., ROMMENEY B.: Hyperparathyreoidismus mit gastraler Symptomatik durch metastasierendes Karzinom der Epithelkörperchen. Medizinische Welt 24, 1877 (1973)
- 17 JACOBS T.P., SIRIS E.S., BILEZIKIAN J.P., BAQUIRIAN D.C., SHANE E., CANFIELD R.E.: Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. Ann. Int. Med. 94, 312-316 (1981)
- 18 JUNG A., OUWENALLER C., CHANTR AINE A., COURVOISIER B.: Parenteral diphosphonates for treating malignant hypercalcemia. Clinique medicale therapeutique Hopital cantonal universitaire 1211 Geneva
- 19 KAPLAN R.A., GEHO W.B., POINDEXTER C., HAUSSLER M., DIETZ G.W., PAK C.: Metabolic effects of diphosphonate in primary Hyperparathyroidisme. J. Clin. Pharmacol 17, 410-419 (1977)
- 20 MANN K.: Oral Biphosphonate therapy in metastatic parathyroid carcinoma. Lancet, 101-102 (1985)
- 21 MC KEOWAN P.P., MC GARITY W.C., SEWELL C.W.: Carcinoma of the parathyroid gland: Is it overdiagnosed? Am. J. Surgery 147, 292-298 (1984)
- 22 MÜLLER M., SPINAS A., DAMBACHER M., HEITZ P.H., HAAS H.G., ALLGÖWER M.: Hyperparathyreoidismus bei Nebenschilddrüsenkarzinom. DMW 105, 1047-1050 (1980)

- 23 MUNDY G.R., WILKINSON R., HEATH D.A.: Comparative study of available medical therapy for hypercalcemia of malignancy. *Am. J. Med.* 74, 421-432 (1983)
- 24 NIELSEN J., SUTHONS S., STEVENS F.R.T.: Mithramycin in the management of malignant hypercalcemia. *Med. J. Australia* 2, 1091-1094 (1973)
- 25 PERLIA C.P., GUBISCH N.J., WOLTER J., EDELBERG D., DEDERICK M.M., TAYLOR S.G.: Mithramycin treatment of hypercalcemia. *Cancer* 25, 389-394 (1970)
- 26 RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.: Pyrophosphate and diphosphonates in skeletal metabolism: physiological clinical and therapeutic aspects. *Clin. Orthop.* 108, 241-263 (1975)
- 27 SCHWILLE O., SCHOLZ D., GROITL H., SCHELLERER W.: Renales zyklisches Adenosinmonophosphat und zyklisches Guanosinmonophosphat sowie korrespondierendes Serumparathormon in der Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus. *Therapiewoche* 28, 3626-3628 (1978)
- 28 SHANE E., BAQUIRAN D.C., BILEZIKIAN J.P.: Effects of dichloromethylene diphosphonate on serum and urinary calcium in primary hyperparathyroidism. *Ann. Int. Med.* 95, 23-27 (1981)
- 29 SHANE E., JACOBS T.P., SIRIS E., STEINBERG S.F., STODDART K., CANFIELD R.E., BILEZIKIAN J.P.: Therapy of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Am. J. Med.* 72, 939-944 (1982)
- 30 SINGER F.R., NEER R.M., MURRAY T.M., KEUTMANN H.T., DEFTOSLJ, POTTS J.T.: Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 282, 634-635 (1970)
- 31 SIQURDSSON G., WOODHOUSE N.J.Y., TAYLOR S.S., JOPLIN G.R.: Stilboestrol diphosphate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *Br. Med. J.* 1, 27-28 (1973)
- 32 TRIGONIS C., CEDERMARK B., WILLEMS J., HAMBERGER B., GRANBERG P.O.: Parathyroid carcinoma - problems in diagnosis and treatment. *Clin. Oncology* 10, 11-19 (1984)
- 33 YOUNG T.O., SALTZSTEIN E.C., BOMAN D.A.: Parathyroid carcinoma in a child: Unusual presentation with seizures. *J. Ped. Surg.* 19, 194-196 (1984)

- 34 ZIEGLER R., GOTTSWINTER J., RAUE F.: Nebenschilddrüsenkarzinom und medulläres Schilddrüsenkarzinom. Beitrag zum Symposium "Endokrinaktive maligne Tumoren". München, 11.-12. März 1986

Zu 2.5: CHEMOTHERAPIE MALIGNER TUMOREN DES ENDOKRINEN
PANKREAS

- 1 AJANI J.A., LEGHA S.S., KARLIN J.A.: Combination chemotherapy of metastatic carcinoid tumors with 5 FU, Adriamycin and cytoxan. Proc. AACR 24, 124 (1983)
- 2 AXELROD L., BUSCH M.A., HRISCH H.J., LOO S.W.H.: Malignant somatostatinoma: clinical features and metabolic studies. J. clin. Endocr. Metab. 52, 886-896 (1981)
- 3 BLEIBERG H., ROZENCZWEIG M., KENIS Y.: Chimiotherapie anticancereuse des tumeurs carcinoides. Acta gastro-enterolog. Belgica 44, 145-152 (1981)
- 4 BLOOM S.R., POLAK J.M.: Glukagonomas, Vipomas and somatostatinomas. Clinics Endocr. Metab. 9, 285-297 (1980)
- 5 BRENNAN M.F.: Cancer of the endocrine system, in: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.): Cancer principles and practice of oncology. Lippincott Philadelphia 1982
- 6 BRODER L.E., CARTER S.K.: Pancreatic islet cell carcinoma: II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. Ann. Intern. Med. 79, 108-118 (1973)
- 7 BUKOWSKI R.M., STEPHENS R., OISHI N.: Phase II Trial of 5-FU, Adriamycin, Cyclophosphamide and Streptozotocin (FAC-S) in metastatic carcinoma. Proc. ASSO 2, 130 (1983)
- 8 BUKOWSKI R.M.: Chemotherapy of islet cell carcinoma with chlorozotocin: A southwest oncology group study. Proc. ASCO 1, 90 (1982)
- 9 CHERNICOFF D., BUKOWSKI R.M., GROPE C.W., HEWLETT J.S.: Combination chemotherapy for islet cell carcinoma and metastatic carcinoid tumors with 5-Fluorouracil and Streptozotocin. Cancer Treat. Rep. 63, 795-796 (1979)

- 10 CLASSEN M., DAMMANN H.G., DOMSCHKE W., SIMON B.,
HÜTTEMANN W., LONDONG W., REHNER M., SCHOLTEN T.:
Abheilungsraten nach omeprazol- und Ranitidine-
Behandlung des Ulcus ventriculi. DMW 110, 628-633
(1985)
- 11 DANFORTH D.N., GORDEN P., BRENNAN M.F.: Metastatic
insulin-secreting carcinoma of the pancreas:
clinical course and the role of surgery. Surg.
96, 1027-1037 (1984)
- 12 DANFORTH D.N., TRICHE T., DOPPMAN J.L.: Plasma pro-
glucagon-like component with a glucagonoma:
effect of streptozotocin. N. Engl. J. Med. 295,
242-245 (1976)
- 13 DAVIS Z., MOERTEL C.G., MC ILRATH D.C.: The malignant
carcinoid syndrome. Surg. Gyn. Obstet. 137, 637-
644 (1973)
- 14 DELCOURT A., ROBBERECHT P.: Tumeurs et syndrome
carcinoides. Acta gastro-enterol. Belgica 44,
112-119 (1981)
- 15 DE NUTTE N., SOMERS G., GEPTS W.: Pancreatic hormone
release in tumour-associated hypersomatostatinemia.
Diabetologia 15, 227- (1978)
- 16 DE WYS W.D., STOLL R., AU W.Y., SALISNJAK M.M.:
Effects of Streptozotocin on an islet cell car-
cinoma with hypercalcemia. Am. J. Med. 55, 671-
676 (1973)
- 17 DILAWARE R.A., DOUGLASS H.O.: Gastrointestinal car-
cinoids: extrahepatic metastasis and symptomato-
logy following resection. J. Surg. Oncol. 11,
243-248 (1979)
- 18 ENGSTROM P., LAVIN P., FÖLSCH E., MOERTEL C.G.:
Streptozotocin + Fluorouracil vs. Adriamycin for
metastatic carcinoid tumors. Proc. AACR 24, 139
(1983)
- 19 FRIESEN S.R., STEPHENS R.L., HUARD S.: Effective
Streptozotocin therapy for metastatic pancreatic
polypeptide Apudomas. Arch. Surg. 116, 1090-1093
(1981)
- 20 FRIESEN S.R., KIMMEL J.R., TOMITA T.T.: Pancreatic
Polypeptide as screening marker for pancreatic
polypeptide apudomas in multiple endocrinopathies.
Am. J. Surg. 139, 61-72 (1980)

- 21 GAGEL R.F., COSTANZA M.E., DE LELLIS R.A.: Streptozotocin treated Verner-Morrison syndrome, plasma vasoactive intestinal peptide and tumor response. Arch. Intern. Med. 136, 1429-1435 (1976)
- 22 HAYES J.R., O'CONNELL N., O'NEILL T.: Successful treatment of a malignant gastrinoma with streptozotocin. Gut 17, 285-288 (1976)
- 23 HEITZ P.U., STAUB J.J.: Paraneoplastische endocrine Syndrome, in: Pathologie der endocrinen Organe, spezielle pathologische Anatomie Bd. 14, Springer Berlin, Heidelberg, New York 1981, pp 1205-1272
- 24 HIGGINS G.A., RECAN T., FISCHMAN A.B.: The glucagonoma syndrome: surgically curable diabetes. Am. J. Surg. 137, 142-148 (1979)
- 25 HILL G.J.: Carcinoid tumors: Pharmacological therapy. Oncology 25, 329-343 (1971)
- 26 HOWARD J.M., CHREMOS A.N., COLLEN M.J., MC ARTHUR K.E., CHERNER J.A., MATON P.N., CIAREGLIO C.A., CORNELIUS M.J.: Famotidine, a new, potent, long-acting histamine H₂-receptor antagonist: comparison with Cimetidine and Ranitidine in the treatment of Zollinger-Ellison-Syndrome. Gastroenterology 88, 1026-1033 (1985)
- 27 HUARD G.S., STEPHENS R.L., FRIESEN S.R.: Zollinger-Ellison-Syndrome. J. Kansas Med. Soc. 2, 216-220 (1981)
- 28 JENSEN R.T.: Zollinger-Ellison syndrome: current concepts and management. Ann. Intern. Med. 98, 59 (1983)
- 29 KAHN C.R., LEVY A.G., GARDNER J.D., MILLER J.V., GORDEN P., SCHEIN P.S.: Pancreatic cholera: beneficial effects of treatment with streptozotocin. N. Engl. J. Med. 292, 941-945 (1975)
- 30 KELSEN D.P., CHENG E., KEMENY M., MAGILL G.B., YAGODA A.: Streptozotocin and Adriamycin in the treatment of APUD tumors. Proc. AACR 23, 111 (1982)
- 31 KESSINGER A., FOLEY J., LEMON H.M.: Therapy of malignant APUD Cell tumors. Cancer 51, 790-794 (1983)
- 32 KESSINGER A., LEMON H.M., FOLEY J.F.: The Glucagonoma syndrome and its management. J. Surg. Oncol. 9, 419-424 (1977)

- 33 KESSINGER A., FOLEY J.F., LEMON H.M.: Use of DTIC in the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Treat. Rep.* 61, 101-102 (1977)
- 34 KHANDEKAR J.D., OVER D., MILLER H.J., VICK N.A.: Neurologic involvement in glucagonoma syndrome. *Cancer* 44, 2014-2016 (1979)
- 35 KREJS G.J., ORCI L., COLON J.M., RAVAZZOLA M., DAVIS G.R., RASKIN P.: Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *NE JM* 301, 285-292 (1979)
- 36 LAMERS C.B.H., VAN TONGEREN J.H.M.: Streptozotocin in the Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 2, 1150-1151 (1975)
- 37 LAURITSEN K., RUNE S.J., BYTZER P., KELBAEK H., JENSEN K.G., RASK-MADSEN J.: Effect of Oneprazole and cimetidine on duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.* 312, 958-961 (1985)
- 38 LEGHA S.S., VALDIVIESO M., NELSON R.S.: Chemotherapy for metastatic carcinoid tumors. *Cancer Treat. Rep.* 61, 1699-1703 (1981)
- 39 LONG R.G., BRYANT M.G., MITCHELL S.J., ADRIAN T.E., POLAK J.M., BLOMM S.R.: Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas). *Brit. Med. J.* 282, 1767-1771 (1981)
- 40 LOTITO C.A., MENGEL C.E.: Effect of Melphalan in the malignant carcinoid syndrome. *Arch. Intern. Med.* 124, 36-38 (1969)
- 41 MARYNICK S.P., FAGADAU W.R., DUNCAN L.A.: Malignant Glucagonoma syndrome: response to chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* 93, 453-463 (1980)
- 42 MENGEL C.E., SHAFFER R.D.: The carcinoid syndrome, in: Holland J.F., Frei E.: *Cancer Medicine*. Lea & Febiger Philadelphia 1973, pp 1584-1594
- 43 MENGEL C.E.: Malignant carcinoid: effect of parenteral Methotrexat therapy alone and in combination with Cyclophosphamid orally. *Cancer Chemoth. Rep.* 51, 239-244 (1967)
- 44 MENGEL C.E., KELLY M.G., CARBONE P.P., ANYLANE W.G.: Clinical and biochemical effects of cyclophosphamid in patients with malignant carcinoid. *Am. J. Med.* 38, 396-404 (1965)

- 45 MOERTEL C.G.: Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *J. Clin. Oncology* 1, 727-740 (1983)
- 46 MOERTEL C.G.: Phase II trial of Doxorubicin therapy for advanced islet cell carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 66, 1567-1569 (1982)
- 47 MOERTEL C.G., HANLEY J.A., JOHNSON L.A.: Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus 5-fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 303, 1189-1194 (1980)
- 48 MOERTEL C.G., HANLEY J.A.: Combination Chemotherapy trials for metastatic carcinoid tumors. *ASCO Abstracts* 322 (1978)
- 49 MOERTEL C.G.: Clinical management of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer* 36, 675-682 (1975)
- 50 MOERTEL C.G., REITEMEIER R.J., SCHUTT A.J., HAHN G.: Phase II study of Streptozotocin in the treatment of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Chemoth. Rep.* 55, 303-307 (1971)
- 51 MONTGOMERY: Treatment of the Zollinger-Ellison-Syndrom with Streptozotocin. *N. Engl. J. Med.* 292, 620-624 (1975)
- 52 MURRAY-LYON I.M., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.: Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumour with streptozotocin. *Lancet* 2, 895-898 (1968)
- 53 ÖBERG K., ALM G., LINSTRÖM H., LUNDQUIST G.: Successful treatment of therapy-resistant pancreatic-cholera with human leucocyte interferon. *Lancet* 1, 725-727 (1985)
- 54 ÖBERG K., LÖÖF L., BOSTROM H., GRIMELIUS L., FAHRENKRUG J., LUNDQUIST G.: Hypersecretion of calcitonin in patients with the Verner-Morrison-Syndrome. *J. Gastroenterol.* 16, 135-144 (1981)
- 55 ÖBERG K., BOSTRÖM H., FAHRENKRUG J., DYMLING J.F., SHAFFALITSKY O.B., LUNDQVIST G.: Streptozotocin treatment of a pancreatic tumor producing VIP and Gastrin associated with Verner-Morrison syndrome. *Acta Med. Scand.* 206, 223-227 (1979)
- 56 PASSO E. Jr., GORDON H.E.: Malignant gastrinoma following total gastrectomy. *Arch. Surg.* 108, 444-447 (1974)

- 57 PIPELEERS D., SOMERS G., GEPTS W., DE NUTTE N.,
VROEDE M.: Plasma pancreatic hormone levels in
a case of somatostatinoma: diagnostic and thera-
peutic implications. *J. Clin. Endocr. Metab.* 49,
572-579 (1979)
- 58 REED M.L., KUIPERS F.M., VAITKEVIGIUS V.K., CLARK
M.D., DRAKE E.H., EYLER W.: Treatment of disse-
minated carcinoid tumors including hepatic-artery
catheterization. *N. Engl. J. Med.* 269, 1005-1010
(1963)
- 59 RENE E., RIGAUD D., MIGNON M., BONFILS S.: Syndrome
de Zollinger-Ellison aspects therapeutiques. *Ann.
Méd. interne* 135, 403-406 (1984)
- 60 ROBERTS L.J., MARNEY S.R., OATES J.A.: Blockade of
the flush associated with metastatic gastric car-
cinoid by combined histamine H₁ and H₂ receptor
antagonists. *N. Engl. J. Med.* 300, 236-238 (1979)
- 61 ROCHLIN D.M., SMART C.R., SILVA A.: Chemotherapy of
malignancies of the gastrointestinal tract.
Am. J. Surg. 109, 43-46 (1968)
- 62 RUFFNER W.B.: Chemotherapy for malignant Zollinger-
Ellison tumors. *Arch. Intern. Med.* 136, 1032-1034
(1976)
- 63 SADOFF L., FRANKLIN D.: Streptozotocin in the Zollin-
ger-Ellison syndrome. *Lancet* 2, 504-505 (1975)
- 64 SADOFF L.: Effects of streptozotocin in a patient
with islet cell carcinoma. *Diabetes* 18, 675-678
(1969)
- 65 SCHEIN P., KAHN R., GORDON P., WELLS S., DE VITA
V.T.: Streptozotocin for malignant insulinomas
and carcinoid tumor. *Arch. Intern. Med.* 132,
555-561 (1973)
- 66 SCHWARTZ S.I., JONES L.S., MC CUNE C.S.: Assessment
of treatment of intrahepatic malignancies using
chemotherapy via an implantable pump. *Ann. Surg.*
201, 560-567 (1985)
- 67 SIEGEL S.R., MUGGIA F.M.: Treatment of pancreatic
cholera. *New Engl. J. Med.* 292, 198 (1975)
- 68 STABILE B.E., PASSARO E.: Benign and malignant
gastrinomas. *Am. J. Surg.* 149, 144-150 (1985)

- 69 STADIL F.: Treatment of Zollinger-Ellison syndrome with streptozotocin. N. Engl. J. Med. 294, 1440-1442 (1976)
- 70 STOLINSKY D.C., SADOFF L., BRAUNWALD J.: Streptozotocin in the treatment of cancer: Phase II study. Cancer 30, 61-67 (1972)
- 71 STRAUSS G.M., WEITZMAN S.A., AOKI T.T.: Dimethyl-triazenoimidazole carboxamid therapy of malignant Glucagonoma. Ann. Intern. Med. 90, 57-58 (1979)
- 72 TEICHMANN R.K.: Operative Strategie bei malignen endocrinen Pankreastumoren. in press
- 73 VALVERDE I., LEMON H.M., KESSINGER A., UNGER R.H.: Distribution of plasma glucagon immunoreactivity in a patient with suspected Glucagonoma. J. Clin. Endocr. Metab. 42, 804-808 (1976)
- 74 WOOD S.M., POLAK J.M., BLOOM S.R.: Gut hormone secreting tumours. Scand. J. Gastroenterol. 82 (Suppl.), 165-179 (1983)
- 75 ZOLLINGER R.M., MARTIN E.W., CAREY L.C., SPARKS J., MINTON J.P.: Observations on the postoperative tumor growth behavior of certain islet cell tumors. Ann. Surg. 184, 525-530 (1976)

Zu 2.7: CHEMOTHERAPIE MALIGNER NEBENNIERENRINDENTUMOREN

- 1 ANDLER W., KOHNS U., STOLECKE H.: Virilisierende Nebennierentumoren im Kindesalter. Klin. Pädiat. 190, 293-300 (1978)
- 2 BACON G.E., LOREY G.H.: Femizing adrenal tumor in a six-year-old boy. J. Clin. Endocr. 25, 1403-1406 (1965)
- 3 BECKER D., SCHUHMACHER O.P.: op-DDD Therapy in invasive adrenocortical carcinoma. Ann. Int. Med. 82, 677-679 (1975)
- 4 BENAILLY M., SCHWEISGUTH O., JOB J.C.: Les tumeurs cortico-surrenales de l'enfant. Arch. Franc. Péd. 32, 441-454 (1975)
- 5 BERGESTAL D.M., HERTZ R., LIPSETT M.B., MOY R.H.: Chemotherapy of adrenocortical cancer with op-DDD. Ann. Int. Med. 53, 672-682 (1960)

- 6 BERTAGNA C., ORTH D.N.: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951-1978). *Am. J. Med.* 71, 855-869 (1981)
- 7 BURRINGTON J.D., STEPHENS C.A.: Virilizing tumors of the adrenal gland in childhood: report of eight cases. *J. Pediatr. Surgery* 4, 291-302 (1969)
- 8 DHOM G.: Nebennierenrindengeschwülste, in: Altenähr E., Böcker W. (eds.): *Pathologie der endokrinen Organe*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1981, pp 927-939
- 9 DIDOLKAR M.S., BESCHER R.A., ELIAS E.G., MOORE R.H.: Natural history of adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 47, 2153-2161 (1981)
- 10 DOWNING V., EULE J., HUSEBY R.A.: Regression of an adrenal cortical carcinoma and its neovascular bed following Mitotane therapy: a case report. *Cancer* 34, 1882-1887 (1974)
- 11 FRIEDMAN M.A., IGNOFFO R.J., RESSER K.J., CARTER S.K.: Combination 5FU + moderate dose Methotrexat (MTX) + Leucoverin (L) Phase I-II study of patients with disseminated colorectal cancer. *Proc. of AACR and ASCO* 20, 24 (1979)
- 12 FUKUSHIMA D.K., GALLGHER T.F., GREENBERG W., PEARSON O.H.: Studies with an adrenal inhibitor in adrenal carcinoma. *J. Clin. Endocr.* 20, 1234-1245 (1960)
- 13 GREENBERG P.H., MARKS C.: Adrenal cortical carcinoma: a presentation of 22 cases and a review of the literature. *Am. Surg.* 44, 81-85 (1978)
- 14 GREIG F., OBERFIELD S.E., LEVINE L.S., GHAVIMI F., PANG S., NEW M.I.: Recovery of adrenal function after treatment of adrenocortical carcinoma with op-DDD. *Clin. Endocr.* 20, 389-399 (1984)
- 15 GRUNBERG S.M.: Development of Cushing's Syndrome and virilization after presentation of a non-functioning adrenocortical carcinoma. *Cancer* 50, 815-816 (1982)
- 16 HAJJAR R.A., HICKEY R.C., SAMAAAN N.A.: Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 35, 549-554 (1975)
- 17 HALMI K.A., LASCARI A.D.: Conversion of virilization to feminization in a young girl with adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 27, 931-935 (1971)

- 18 HAQ M.M., LEGHA S.S., SAMAAAN N.A., BODEY G.P., BURGESS M.A.: Cytotoxic chemotherapy in adrenal cortical carcinoma. Cancer reat. Rep. 64, 909-913 (1980)
- 19 HARRISON J.P., MAHONEY E.M., BENNETT A.H.: Tumors of the adrenal cortex. Cancer 32, 1227-1235 (1973)
- 20 HENLEY D.J., VAN HEERDEN J.A., GRANT C.S., CARNEY J.A., CARPENTER P.C.: Adrenal cortical carcinoma - a continuing challenge. Surgery 94, 926-931 (1983)
- 21 HOFFMAN D.L., MATTOX V.R.: Treatment of adrenocortical carcinoma with op-DDD. Med. Clin. North Am. 56, 999-1012 (1972)
- 22 HOGAN T.F., GILCHRIST K.W., WESTRING D.W., CITRIN D.L.: A clinical and pathological study of adrenocortical carcinoma. Cancer 45, 2880-2883 (1980)
- 23 HOGAN T.F., CITRIN D.L., JOHNSON B.M., NAKAMURA S., DAVIS T.E., BORDEN E.C.: op-DDD (Mitotane) Therapy of adrenal cortical carcinoma. Cancer 42, 2177-2181 (1978)
- 24 HUTTER A.M., KAYHOE D.E.: Adrenal cortical carcinoma. Am. J. Med. 41, 572-580 (1966)
- 25 HUTTER A.M., KAYHOE D.: Adrenal cortical carcinoma. Am. J. Med. 41, 581-592 (1966)
- 26 JARABAK J., RICE K.: Metastatic adrenal cortical carcinoma. JAMA 246, 1706-1707 (1981)
- 27 KAY R., SCHUHMACHER P., TANK E.S.: Adrenocortical carcinoma in children. J. Urology 130, 1130-1132 (1983)
- 28 KELLY W.F., BARNES A.J., CASSAR J., WHITE M., MASHITER K., LOIZOU S., WELBOURN R.B., JOPLIN G.F.: Cushing's Syndrome due to adrenal-cortical carcinoma - a comprehensive clinical and biochemical study of patients treated by surgery and chemotherapy. Acta Endocr. 91, 303-318 (1979)
- 29 KENNY F.M., HASHIDA Y., ASKARI A., SIEBER W.H., FETTERMAN G.H.: Virilizing Tumors of the adrenal cortex. Amer. J. Dis. Child 115, 445-458 (1968)
- 30 KING D.R., LACK E.E.: Adrenal cortical carcinoma. Cancer 44, 239-244 (1979)

- 31 KORTH-SCHUTZ S.: Cushing's syndrome and adrenocortical carcinoma in childhood. *Pediat.adolesc. Endocr.* 13, 185-209 (1984)
- 32 LEWINSKY B.S., GRIGOR K.M., SYMINGTON T., NEVILLE A.M.: The clinical and pathologic features of "non-hormonal" adrenocortical tumors. *Cancer* 33, 778-790 (1974)
- 33 LIPSETT M.B., HERTZ R., ROSS G.T.: Clinical and pathophysiologic aspects of adrenocortical carcinoma. *Am. J. Med.* 35, 374-383 (1963)
- 34 LUBITZ J.A., FREEMAN L., OKUN R.: Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA* 223, 1109-1112 (1973)
- 35 MELBY J.C., CYR M.S., DALE S.L.: Reduction of adrenal-steroid production by an inhibitor of cholesterol biosynthesis. *N. Engl. J. Med.* 264, 583-587 (1961)
- 36 MINOWADA S., KONOSHITA K., HARA M., ISURUGI K., UCHIKAWA T., NIIJIMA T.: Measurement of urinary steroid profile in patients with adrenal tumor as a screening method for carcinoma. *Endocr. Japon.* 32, 29-37 (1985)
- 37 HOGAN T.F., GILCHRIST K.W., WESTRING D.N., CITRIN D.L.: A clinical and pathological study of adrenocortical carcinoma. Therapeutic implications. *Cancer* 45, 2880-2883 (1980)
- 38 MOLNAR G.D., MATTOX V.R., BAHN R.: Clinical and therapeutic observations in adrenal cancer: a report on 7 patients treated with op-DDD. *Cancer* 16, 259-268 (1963)
- 39 MOOLENAAR A.J., SETERS A.P.: op-DDD values in plasma tissues during and after chemotherapy of adrenocortical carcinoma. *Acta Endocr. Suppl.* 199, 226 (1975)
- 40 NADER S., HICKEY R.C., SELLIN R.V., SAMAAAN N.A.: Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 52, 707-711 (1983)
- 41 NARUSE T., KOIKE A., KATO K., ISHII T., SUZUMURA K., MATSUMOTO K.: Adrenocortical carcinoma responses to treatment with op-DDD - a case report. *Endocr. Japon.* 31, 417-426 (1984)

- 42 OSTUNI J.A., ROGINSKY M.S.: Metastatic adrenal cortical carcinoma. Arch. Int. Med. 135, 1257-1258 (1975)
- 43 RAPPAPORT R., SCHWEISGUTH O., CACHIN O., PELLERIN D.: Corticosurrénalome malin avec métastases. Arch. Franc. Pédiat. 35, 551-554 (1978)
- 44 SCHTEINGART D.E., MOTAZEDI A., NOONAN R.A., THOMPSON N.W.: Treatment of adrenal carcinomas. Arch. Surg. 117, 1142-1146 (1982)
- 45 SIAFARIKAS K., KOSENOW W.: Nebennierenkarzinom. Pädiat. Prax. 15, 385-400 (1975)
- 46 TATTERSALL M.H.N., LANDER H., BAIN B., STOCKS A.E., WOODS R.L., FOX R.M., BYRNE E., TROTTER J.R., ROOS I.: Cis-Platinum treatment of metastatic adrenal carcinoma. Med. J. Aust. 1, 419-421 (1980)
- 47 TENSCHERT W., VETTER H., SIEGENTHALER W., VETTER W.: Diagnostik und Therapie bei hormonell aktiven Karzinomen der Nebennierenrinde. Schweiz. med. Wschr. 111, 1080-1088 (1981)
- 48 VAN GEERTRUYDEN J., DE MYTTENAERE M., CORVILAIN J.: Traitement des cancers de la corticosurrénale par l'opDDD. Acta Chir. Belg. 4, 299-302 (1980)
- 49 VAN SLOOTEN H., SCHABERG A., SMEENK D., MOOLENAAR A.: orphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer 55, 766-773 (1985)
- 50 VAN SLOOTEN H., MOOLENAAR A.J., SETERS A.P., SMEENK D.: The treatment of adrenocortical carcinoma with op-DDD: prognostic simplifications of serum level monitoring. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20, 47-53 (1984)
- 51 VAN SLOOTEN H., OOSTEROM A.T.: CAP (Cyclophosphamide, Doxorubicin and Cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. Cancer Treat. Rep. 67, 377-379 (1983)
- 52 WEST C.D., KUMAGAI L.F., SIMONS E.L., DOMINGUEZ O.V., BERLINER D.L.: Adrenocortical carcinoma with feminization and hypertension associated with a defect in 11- β -hydroxylation. J. Clin. Endocr. 24, 567-579 (1964)

Zu 2.8: CHEMOTHERAPIE MALIGNER NEBENNIERENMARKTUMOREN

- 1 BRENMAN M.F.: Cancer of the indocrine system, in: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.): Cancer Principles and practice of oncology. Lippincott Philadelphia 1985
- 2 BUKOWSKI R.M., VIDT D.G.: Chemotherapy trials in malignant pheochromozytoma: report of two patients and review of the literature. J. Surg. Oncol. 27, 89-92 (1984)
- 3 DALTON N.: Plasma catecholamines: experience with a single-isotope radioenzymatic assay. Ann. Clin. Biochem. 21, 239-245 (1984)
- 4 DeASIS D.N., DHALIL M., SOTO A.: Acute cardiac toxicity of antineoplastic agents as the first manifestation of pheochromocytoma. Cancer 42, 2005-2008 (1978)
- 5 DRASIN H.: Treatment of malignant phoechromozytoma. West J. Med. 128, 106-111 (1978)
- 6 FELDMAN J.M.: Treatment of metastatic pheochromocytoma with streptozocin. Arch. Intern. Med. 143, 1799-1800 (1983)
- 7 FISCHER M., VETTER H.: Treatment of pheochromocytoma with ¹³¹I-melaiodobenzylgnanidine, in: Winkler C. (ed.): Nuclear Medicine in Clinical Oncology. Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1986, pp 327-330
- 8 HAMILTON B.P., CHEIKH I.E., RIVERA L.E.: Attempted treatment of inoperable phoechromocytoma with streptozocin. Arch. Int. Med. 137, 762-765 (1977)
- 9 JOSEPH L.: Malignant pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl with functioning metastases. Br. J. Urol. 39, 221-225 (1967)
- 10 JUAN D.: Pharmacologic agents in the management of pheochromocytoma. South Med. J. 75, 211-216 (1982)
- 11 KÄSER H.: Das Phäochromozytom, in: Hauri D., Schmucki O. (eds.): Erkrankungen der Nebenschilddrüsen und Nebennieren. Fischer Verlag Stuttgart 1985, pp 195-206
- 12 KLÖPPEL G.: Nebennierenmark, in: W. Remmele: Pathologie 3. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 1984, pp 379-471

- 13 KNÖPFLE G., FÖDISCH H.J., EVERS K.G., JÜRGENS H.:
Maligne Phäochromozytome im Kindes- und Jugend-
alter - Kasuistik und Literaturübersicht. Klin.
Pädiat. 196, 156-161 (1984)
- 14 LANG R., MÖDDER U., FEAUX DE LACROIX W., UEKERMANN
U.: Klinik des malignen Phäochromozytoms: Dis-
kussion anhand eines Fallbeitrags. Inn. Med. 11,
289-303 (1984)
- 15 MAHONEY E.M., HARRISON J.H.: Malignant pheochromo-
cytoma: clinical course and treatment. J. Uro-
logy 118, 225-229 (1977)
- 16 MANN K.: Das Phäochromozytom. Bayr. Internist 1,
20-25 (1984)
- 17 MEDEIROS L.J., WOLF B.C., BALOGH K., FEDERMAN M.:
Adrenal pheochromocytoma: a clinicopathologic
review of 60 cases. Hum. Pathol. 16, 580-589
(1985)
- 18 MOLONEY G.E., COWDELL R.H., LEWIS C.L.: Malignant
pheochromocytoma of the bladder. Br. J. Urol. 38,
461-470 (1966)
- 19 PALMIERI G., IKKOS D., LUFT R.: Malignant pheochromo-
cytoma. Acta Endocrinol. 36, 549 (1961)
- 20 PHILIPS A.F., McMURTY R.J., TAUBMAN J.: Malignant
pheochromocytoma in childhood. Am. J. Dis. Child
130, 1252-1255 (1976)
- 21 REMINE W.H., CHONG G.C., VAN HEERDEN J.A., SHEPS
S.G., HARRISON E.G. jr.: Current management of
pheochromocytoma. Ann. Surg. 179, 740 (1974)
- 22 SCHARF Y., NAHIR A.M., KOTEN A.: Prolonged survival
in malignant pheochromocytoma of the organ of
Zuckermandl with pharmacological treatment.
Cancer 31, 746-750 (1973)
- 23 SCOTT W., REYNOLDS V., GREEN N., PAGE D., OATES
J.A., ROBERTSON D.: Clinical experience with
malignant pheochromocytomas. Surg. Gyn. Obstet.
154, 801-818 (1982)
- 24 SHAPIRO B., SISSON J.C., LLOYD R., NAKAJO M., SAT-
TERLEE W., BEIERWALTS W.H.: Malignant pheochromo-
cytoma: clinical, biochemical and scintigraphic
characterization. Clin. Endocrinol. 20, 189-203
(1984)

- 25 STEWART R.J., ANDERSON J.R., LAIRD J.D., ATKINSON A.B., KENNEDY T.L.: Meta-iodobenzylguanidine in metastatic pheochromocytoma. Clin. Endocrinol. 21, 525-527 (1984)
- 26 TAUB M.A., OSBURNE R.C., GEORGES L.P., SODE J.: Malignant pheochromocytoma. Cancer 50, 1739-1741 (1982)
- 27 ZIEGLER W.: Konservative Therapiemöglichkeiten beim Phäochromocytom, in: Hauri D., Schmucki O.: Erkrankungen der Nebenschilddrüsen und Nebennieren. Fischer-Verlag Stuttgart 1985, pp 218-219

Zu 2.9: CHEMOTHERAPIE MALIGNER OVARIALTUMOREN

- 1 ALBERTS D., MASON N., SURWIT E., WEINER S., HAMMOND N., DEPPE G.: Phase I trial of carboplatin-cyclophosphamide and ifosfamide-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. Cancer Treat. Reviews 12, Suppl. A, 83-92 (1985)
- 2 ALBERTS D.S., MOON T.E., STEPHENS R.A.: Randomized study of immunochemotherapy for advanced ovarian cancer. Cancer Treat. Rep. 63, 325 (1982)
- 3 ALBERTS D.S., MOON T.E., STEPHENS R.A., WILSON H., NOBURU O., HILGERS R.D.: Randomized study of chemoimmunotherapy for advanced ovarian carcinoma: a preliminary report of a South-west oncology group study. Cancer Treat. Rep. 63, 301-325 (1979)
- 4 BARKER G.H., WILTSHAW F.: Use of high dose Cisplatin following failure on previous chemotherapy for advanced carcinoma of the ovary. Br. J. Obstet. Gynecol. 88, 1192-1199 (1981)
- 5 BARKER G.H., WILTSHAW E.: Randomized trial comparing low-dose Cisplatin and Chlorambucil with low-dose Cisplatin, Chlorambucil and Doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. Lancet 747 (1981)
- 6 BAST R.C., BEREK J.S., OBRIST R., GRIFFITHS R., BERKOWITZ R., HACKER N.F.: Intraperitoneal immunotherapy of human ovarian carcinoma with Corynebacterium parvum. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1, 38 (1982)
- 7 BERNATH A., ANDREWS T., DIXON R.: Long term follow-up HAP vs CAP in alkylating agent resistant ad-

- vanced ovarian carcinoma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1, 110 (1982)
- 8 BOLIS D., D'INCALCI M., BELLONI C.: Hexamethylmelamine in ovarian cancer resistant to Cyclophosphamid and Adriamycin. Cancer Treat. Rep. 63, 1375-1376 (1979)
 - 9 BOLIS G., D'INCALCI M., GRAMELLINI F.: Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to Cyclophosphamide. Eur. J. Cancer 134, 1401 (1978)
 - 10 BRADOFF J.W., HAKES T.B., OCHOA M., GOLBEY R.: Germ cell malignancies of the ovary: Treatment with Vinbastine, Actinomycin D, Bleomycin and Cisplatin containing chemotherapy combinations. Cancer 50, 159 (1982)
 - 11 BRISCOE K.E., PASMANTIER M.W., OHNUMA T.: Cisplatin (II) and Adriamycin treatment of advanced ovarian cancer. Cancer Treat. Rep. 62, 2027-2030 (1978)
 - 12 BRODOVSKY H.S., BAUER M., HORTON J., ELSON P.J.: Comparison of Melphalan with Cyclophosphamide, Methotrexat and 5-Fluorouracil in patients with ovarian cancer. Cancer 53, 844-852 (1984)
 - 13 BRUCKNER H.W., COHEN C.J., GOLDBERG J.D., KABAKOW B., WALLACH R.C., DEPPE G.: Cisplatin regimens and improved prognosis of patients with poorly differentiated ovarian cancer. Am. J. Obstet. and Gynecol. 145, 653-658 (1983)
 - 14 BRUCKNER H.W., COHEN C.J., DEPPE G.: Ovarian cancer schedule modification and dosage intensification of Cyclophosphamide, Hexamethylmelamine, Adriamycin, Cisplatin regimen. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1, 107 (1982)
 - 15 BRUCKNER H.W., WALLACH R., COHEN C.J.: High dose platinum for the treatment of refractory ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 12, 64-67 (1981)
 - 16 BRUCKNER H.W., PAGANO M., FALKSON G.: Controlled prospective trial of combination chemotherapy with Cyclophosphamide, Adriamycin and 5-Fluorouracil for the treatment of advanced ovarian cancer. Cancer Treat. Rep. 63, 297 (1979)
 - 17 BRUIJN E.A., VAN OOSTEROM A.T., TJADEN U., REEWIJK J.E.M., PINEDO H.M.: Pharmacology of 5-Deoxy-5-Fluoridine in patients with resistant ovarian cancer. Cancer Res. 45, 5931-5935 (1985)

- 18 BURKHARDT, FRISCHBIER, MAASS, OBER, PFLEIDERER, SCHMIDT-MATTHIESEN, STOLL, ZANDER: Zur gegenwärtigen Situation der Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms. Gynecol. u. Geburtshilfe 1, 11-22 (1981)
- 19 CAMLIBEL F.T., CAPUTO T.A.: Chemotherapy of granulosa cell tumors. Am. J. Obstet. Gynecol. 6, 763-765 (1983)
- 20 CARLSON J.A., DAY T.G., BOTTS B., MASTERSON B.J.: Hexamethylmelamine, Methotrexat and 5-Fluorouracil (HMF) for progressive ovarian carcinoma during therapy with Cisplatin, Cyclophosphamide + Doxorubicin. Gynecol. Oncol. 22, 189-194 (1985)
- 21 CARMOPEREIRA J., COSTA O., HENRIQUES E.: Cisplatin, adriamycin and hexamethylmelamine versus Cyclophosphamid in advanced ovarian carcinoma. Cancer Chemother. Pharmacol. 10, 100 (1983)
- 22 CARMOPEREIRA J., COSTA O., HENRIQUES E.: Moderate-dose Cyclophosphamid for disseminated ovarian carcinoma: a phase II study. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19, 461-465 (1983)
- 23 CARMOPEREIRA J., COSTA F.O., HENRIQUES E.: Advanced ovarian carcinoma: a prospective and randomized clinical trial of Cyclophosphamide vs combination cytotoxic chemotherapy (hexa-CAF). Cancer 48, 1947 (1981)
- 24 COHEN C.J., GOLDBERG J.D., HOLLAND J.F., BRUCKNER H.W., DEPPE G., GUSBERG S.B.: Improved therapy with Cisplatin regimens for patients with ovarian carcinoma (FIGO stages III and IV) as measured by surgical end-staging (second-look operation). Am. J. Obstet. Gynecol. 145, 955-967 (1983)
- 25 COHEN S.M., GOLDSMITH M.A.: Prolonged chemotherapeutic remission of metastatic ovarian dysgerminoma. Gynecol. Obstet. 5, 299 (1977)
- 26 COLOMBO N., SESSA C., LANDONI F., SARTORI E., PECORELLI S., MANGIONI C.: Cisplatin, Vinblastin and Bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. Obstet. Gynecol. 67, 265-268 (1986)
- 27 CREASMAN W.T., YALE S.A., BLESSING J.A.: Chemoimmunotherapy in the management of primary stage III ovarian cancer. Cancer Treat. Rep. 63, 319 (1979)

- 28 CREASMAN W.T., FETTER B.F., HAMMOND C.B., PARKER R.T.: Germ cell malignancies of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 53, 226-230 (1979)
- 29 CREASMAN W.T., RUTLEDGE F., SMITH J.P.: Carcinoma of the ovary associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 38, 111-116 (1971)
- 30 CURRY S.L., SMITH J.P., GALLAGHER H.S.: Malignant teratoma of the ovary: prognostic factors and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131, 845-849 (1978)
- 31 DARA P., RICH W.M., HODELL K., DISAIA P.J.: Long term disease free survival in immature Teratoma of the ovary. *Cancer* 50, 159 (1982)
- 32 DECKER D.G., FLEMING T.R., MALKASIAN G.D., WEBB M.J., JEFFERIES J.A., EDMONSON J.H.: Cyclophosphamid plus Cisplatin in combination: treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 60, 481-487 (1982)
- 33 DELGADO G., SCHEIN P., MAC DONALD J.: L-PAM vs Cyclophosphamide, Hexamethylmelamine and 5-Fluorouracil for advanced ovarian cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 20, 434 (1979)
- 34 DISAIA P.J., SALTZ A., KAGAN A.R.: A temporary response of recurrent granulosa cell tumors to Adriamycin. *Obstet. Gynecol.* 52, 355 (1978)
- 35 DROUIN P., RUTLEDGE F.N., DELCLOS L.: Comparison of external radiotherapy and chemotherapy in ovarian cancer. *Ann. R. Coll. Phys. Surg. Can.* 12, 61 (1979)
- 36 EDMONSON J.H., FLEMING T.R., DECKER D.G.: Different chemotherapeutic sensitivities and host factors affecting prognosis in advanced ovarian carcinoma vs minimal residual disease. *Cancer Treat. Rep.* 63, 241-247 (1979)
- 37 EDWARDS C.L., HERSON J., GERSHENSON D.M., COPELAND L.J., WHARTON J.T.: A prospective randomized clinical trial of Melphalan and Cisplatin versus Hexamethylmelamine, Adriamycin and Cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 15, 261-277 (1983)
- 38 EHRLICH C.E., EINHORN L., WILLIAMS D., MORGAN J.: Chemotherapy for stage III-IV epithelial ovarian carcinoma with Cisplatin, Adriamycin and Cyclophosphamid. *Cancer Treat. Rep.* 63, 281 (1980)

- 39 EINHORN N., CANTELL K., EINHORN S., STRANDER H.: Human leucozyte interferon therapy for advanced ovarian carcinoma. Am. J. Clin. Oncol. 5, 167 (1982)
- 40 EINHORN N.: The place of adjuvant chemotherapy in early stages. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 8, 257-258 (1982)
- 41 EINHORN N., EKLUND G., FRANZEN S., LAMBERT B., LINDSTEN J., SÖDERHALL S.: Late side effects of chemotherapy in ovarian cancer. Cancer 49, 2234-2241 (1982)
- 42 FISH R.G., GILL S., ADAMS M., KERBY I.: Serum haptoglobin and a1-acid glycoprotein as indicators of the effectiveness of cisplatin in ovarian cancer patients. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20, 625-630 (1984)
- 43 GERSHENSON D.M., COPELAND L.J., KAVANGH J.H., CANGIR A., DEL JUNCO G.: Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with Vincristine, Dactinomycin and Cyclophosphamid. Cancer 56, 2756-2761 (1985)
- 44 GERSHENSON D.M., DEL JUNCO G., HENSON J., RUTLEDGE F.N.: Endodermal sinus tumor of the ovary: The MID Anderson experience. Obstet. Gynecol. 61, 194 (1983)
- 45 GRECO F.A., JULIAN C.G., RICHARDSON R.L., BURNETT L., HANDE K.R., OLDHAM R.K.: Advanced ovarian cancer: brief intensive combination chemotherapy and second-look operation. Obstet. Gynecol. 58, 199 (1981)
- 46 GREENE M.H., BOICE J.D., GREER B.E., BLESSING J.A., DEMBO A.J.: Acute non-lymphocytic leukaemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 307, 1416 (1982)
- 47 GROSS R., SCHMIDT C.G.: Klinische Onkologie, in: Georg-Thieme-Verlag (ed.). Stuttgart, New York 1985, pp 35.33-35.45
- 48 GUDSON J.P., HOMESLEY H.D., MUSS H.B.: Chemotherapy of advanced ovarian epithelial carcinoma with Melphalan and levamisole. Am. J. Obstet. Gynecol. 141, 65-70 (1981)
- 49 GYNAECOLOGICAL GROUP, CLINICAL ONCOLOGICAL SOCIETY OF AUSTRALIA: Chemotherapy of advanced ovarian

- adenocarcinoma: a randomized comparison of combination versus sequential therapy using Chlorambucil and Cisplatin. *Gynecol. Oncology* 23, 1-13 (1986)
- 50 HALL J.D., DIASIO R., GOPLERUD D.R.: Cisplatin in gynecologic cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 141, 299-312 (1981)
- 51 HAMERLYNCK J.V., MASKENS A.P., BURG M.E.L., MANGIONI C., WILS J.A.M., VERMORKEN J.B.: Phase II trial of Medroxyprogesterone acetate in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 22, 313-316 (1985)
- 52 HILLCOAT B.L., CAMPBELL J.J., QUINN M.A., PEPPERELL R., BISHOP J.F., DAY A.: Phase II trial of VP-16-213 in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 22, 162-166 (1985)
- 53 HOWELL S.B., PFEIFLE C.E., OLSHEN R.A.: Intraperitoneal chemotherapy with melphalan. *Ann. Intern. Med.* 101, 14-18 (1984)
- 54 HOWELL S.B., PFEIFLE L., WUNG W.E.: Intraperitoneal Cisplatin with systemic thiosulphate protection. *Ann. Intern. Med.* 97, 845 (1982)
- 55 HRESHCHYSHYN M.W., PARK R.C., BLESSING J.: The role of adjuvant therapy in stage I ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138, 139-145 (1980)
- 56 HUBBARD S.M., BARKES P., YOUNG R.C.: Adriamycin therapy for advanced ovarian cancer after chemotherapy. *Cancer Treat. Rep.* 62, 1375 (1978)
- 57 ILLIGER H.J., DEL VALLE T., MÜHLENSTEDT D.: Adjuvante Chemotherapie beim primär radikal operierten Ovarialkarzinom. *Onkologie* 8, 316-323 (1985)
- 58 JOHNSON B.L., FISHER R.I., BENDER R.A.: Hexamethylmelamine in alkylating agent resistant ovarian carcinoma. *Cancer* 42, 2157 (1978)
- 59 JONES R.B., COLLINS J.M., MYERS C.E., BROOKS A.E., HUBBARD S.M., BALOW J.W.: High-volume intraperitoneal chemotherapy with Methotrexal in patients with cancer. *Cancer Res.* 41, 55-59 (1981)
- 60 KANE R., HARVEY H., ANDREWS T.: Phase II trial of Cyclophosphamide, Hexamethylmetamine, Adriamycin and Cisplatin combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 63, 307 (1979)

- 61 KAVANAGH J.J., WHARTON J.T., RUTLEDGE F.N.: Continuous Infusion Vinblastine for Treatment of refractory epithelial carcinoma of the ovary: a phase II trial. *Cancer Treat. Rep.* 68, 1417-1419 (1984)
- 62 KLASSEN D.J., BOYES D.A., GERULATH A., LEVITT M., MILLER A.B., PEARSON J.G.: Preliminary report of a clinical trial of the treatment of patients with advanced stage III and IV ovarian cancer with Melphalan, 5-Fluorouracil and Methotrexat in combination and sequentially. *Cancer Treat. Rep.* 63, 289-295 (1979)
- 63 KLEINMANN G., DAUER W., KNIEF J.J., WESTERHAUSEN M.: Therapie-Ergebnisse beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. *Onkologie* 6, 206-209 (1983)
- 64 LI M., HERTZ R., SPENCER D.B.: Effect of Methotrexat upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93, 361 (1956)
- 65 LIMBURG H., BRACHETTI A.K.: 16jährige klinische Ergebnisse in der Behandlung des Ovarialkarzinoms nach dem Chemotherapieresistenztest. *Geburth. u. Frauenheilk.* 41, 126-135 (1981)
- 66 LOPEZ J.A., KRIKORIAN J.G., REICH S.D.: Intra-peritoneal Cisplatin therapy of ovarian cancer. *Clin. Res.* 29, 684 A (1982)
- 67 LOPEZ J.A., KRIKORIAN J.G., DIAS S.F., SPIERS A.S.D., FINKEL H.E., BARNARD D.E.: Cisplatin-Hexamethylmelamine therapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 11, 64-67 (1981)
- 68 LUND B., AABO K., RØRTH M., HANSEN H.H.: Cisplatin and Hexamethylmelamine in advanced ovarian carcinoma: a phase II study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18, 1089-1092 (1982)
- 69 MÄENPÄÄ J., KANGAS L., GRÖNROOS M.: Response of ovarian cancer to combined cytotoxic agents in the subrenal capsule assay: part I. *Obstet. & Gynecol.* 66, 708-713 (1985)
- 70 MALKASIAN G.D., WEBB M.J., JORGENSEN E.D.: Observations on chemotherapy of granulosa cell carcinomas and malignant ovarian teratomas. *Obstet. Gynecol.* 44, 885-888 (1974)
- 71 MANTOVANI A., SESSA C., PERI G.: Intraperitoneal administration of *Corynebacterium parvum* in pa-

- tients with scitic ovarian tumors resistant to chemotherapy: effects on cytotoxicity of tumor-associated macrophages and NK cells. *Int. J. Cancer* 27, 437-446 (1981)
- 72 MAKMAN M., HOWELL S.B., LUCAS W.E.: Combination intraperitoneal chemotherapy with cisplatin cytavabine and doxorubicin for refractory ovarian carcinoma and other malignancies principally confined to the peritoenal cavity. *J. Clin. Oncol.* 2, 1321-1326 (1984)
- 73 MCVIE J.G., BOKKEL W.W., APRTSEN E.: Intreaperitoneal chemotherapy in minimal residual ovarian cancer with cisplatin and i.v. sodium thiosulfate protection. *Proc. Ann. Mtg. Am. Soc. Clin. Oncol.* 4, 125 (1985)
- 74 MARTONI A., TOMASI L., FARABEGOLI G., FRUET F., PANNUTI F.: 4'-Epi-doxorubicin in combination with Cisplatin in advanced ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 68, 1391-1393 (1984)
- 75 MAYER R.J., BERKOWITZ R.S., GRIFFITHS C.: Central nervous system involvement by ovarian carcinoma: a complication of prolonged survival with metastatic disease. *Cancer* 41, 776 (1978)
- 76 MUNNEL E.W.: Primary ovarian cancer associated with pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 6, 983-993 (1963)
- 77 NEIJIT J.P., VAN DER BURG M.E.L., VAN LENT M., VRIESENDORP R., LINDERT A.C.M.: Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (hexa-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 2, 594 (1984)
- 78 NEIJT J.P., HUNINK B., BURG E.L., VAN OOSTEROM A., KOOYMAN C.D., PINEDO H.M.: Combination chemotherapy with or without Hexamethylmelamine in alkylating-agent resistant ovarian carcinoma. *Cancer* 53, 1467-1472 (1984)
- 79 NEIJT J.P.: *Abstr.* 14, 12 ECCO 1983
- 80 NEIJT J.P., TEN BOKKEL W.W., HAMERSMA E.: Combination chemotherapy including cisplatin in previously treated patients with advanced ovarian carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1, 108 (1982)
- 81 NISHIMURA H., YAMADA T., HAGIO Y., INOUE T., TSUNAWAKI A., YAKUSHIJI M.: Treatment of advanced

- ovarian cancer with Cisplatin in single agent or in combination with Adriamycin. Gan To Kagaku Ryoho 10, 938 (1983)
- 82 OMURA G.A., MORROW C.P., BLESSING J.A., MILLER A., BUCHSBAUM H.J., HOMESLEY H.D.: Randomized comparison of Melphalan vs Melphalan plus Hexamethylmelamine versus Adriamycin plus Cyclophosphamid in ovarian carcinoma. Cancer 51, 783-789 (1983)
- 83 OZOLS R.: Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. Sem. Oncology 12, Suppl. 4, 75-80 (1985)
- 84 OZOLS R.F., BEHRENS B.C., OSTECHEGA Y., YOUNG R.C.: High dose Cisplatin and high dose carboplatin in refractory ovarian cancer. Cancer Treat. Rep. 12, Suppl. A, 59-65 (1985)
- 85 OZOLS R.: The case for combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. J. Clin. Oncol. 3, 1445-1447 (1985)
- 86 OZOLS R.F., HOGAN W.M., OSTECHEGA Y., YOUNG R.C.: MVP (Mitomycin, Vinblastine and Progesterone): a second-line regimen in ovarian cancer with a high incidence of pulmonary toxicity. Cancer Treat. Rep. 67, 721-722 (1983)
- 87 OZOLS R.F., YOUNG R.C., SPEYER J.: Phase I and pharmacologic studies of Adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. Cancer Res. 42, 4265-4269 (1982)
- 88 PARK R.C., USA M.C., BLOM J.: Treatment of women with disseminated or recurrent advanced ovarian carcinoma with Melphalan alone, in combination with 5-Fluorouracil and Dactinomycin or with the combination Cytosan, 5-Fluorouracil and Dactinomycin. Cancer 45, 2529 (1980)
- 89 PARKER L.M., GRIFFITHS C.T., YANKEE R.A., CANELLOS G.P., GELMAN R., KNAPP R.C.: Combination chemotherapy with Adriamycin-Cyclophosphamide for advanced ovarian carcinoma. Cancer 46, 669 (1980)
- 90 PRIDE G.J., POLLOCK W.J., NORGARD M.J.: Metastatic Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary during pregnancy treated by BV-CAP chemotherapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 143, 231-233 (1982)

- 91 REIMER R.R., HOOVER R., FRAUMENI J.F., YOUNG R.C.:
Acute leukemia after alkylating agent therapy in
ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 297, 117 (1977)
- 92 RICHMAN C.M., PODCZASKI E., WEISER P.A., HERBST A.L.:
Hexamethylmelamine, Cyclophosphamide, Adriamycin,
cis-Platin chemotherapy as initial and second-line
treatment of advanced ovarian carcinoma. Oncology
43, 12-17 (1986)
- 93 ROSS G.T., GOLDSTEIN D.P., HERTZ R., LIPSETT M.B.,
ODELL W.B.: Sequential use of Methotrexat and
Aktinomycin D in treatment of metastatic chorio-
carinoma and related trophoblastic disease in
women. Am. J. Obstet. Gynecol. 93, 223 (1965)
- 94 SALZER H., GITSCH E., DITTRICH Ch., SEVELDA P.,
KARRER K., SCHEMPER G.: Ergebnisse der ersten
multizentrischen österreichischen Ovarialkarzi-
nomstudie: prospektiv randomisierter Vergleich
einer sequentiellen Chemotherapie (Adriamycin/
Cisplatin - Vincristin/Cyclophosphamid - Meth-
trexat) mit 2 Standardschemata (Adriamycin/
Cyclophosphamid oder Adriamycin/Cisplatin) bei
Patientinnen der Stadien III und IV. Geburtsh.
u. Frauenheilk., 45, 761-768 (1985)
- 95 SAUER H., WILMANN W.: Internistische Therapie ma-
ligner Erkrankungen. Urban & Schwarzenberg Mün-
chen, Wien, Baltimore 1980
- 96 SCHLAERTH J.B., MORROW C.P., PETRILLO A.D.: Sustained
remission of choriocarcinoma with Cisplatin, Vin-
blastine and Bleomycin after failure of conven-
tional combination chemotherapy. Am. J. Obstet.
Gynecol. 136, 983-985 (1980)
- 97 SCHWARTZ P.E., SMITH J.P.: Treatment of ovarian
stromal tumors. Am. J. Obstet. Gynecol. 125,
402 (1976)
- 98 SCHULMAN P., CHENG P., CVITKOVIC E., GOLBEY R.:
Spontaneous pneumothorax as a result of inten-
sive cytotoxic chemotherapy. Chest 75, 194 (1974)
- 99 SCOTT J.S.: Medical research council study on chemo-
therapy in advanced ovarian cancer. Br. J. Obstet.
Gynecol. 25, 1147 (1981)
- 100 SEVELDA P., SALZER H., DITTRICH Ch., SPONA J.: Die
klinische Bedeutung des Tumormarkers CA-125 für
die präoperative Diagnostik und die postoperative
Nachbetreuung von Patientinnen mit malignen Ova-

rialtumoren. Geburtsh. u. Frauenheilk. 45, 769-773 (1985)

- 101 SLAYTON R., BLESSING J.A., HOMESLEY H., PREM K.A.:
Adjuvant Vincristine, Aktinomycin and Cyclophosphamid (VAC) chemotherapy in malignant germ cell tumors of the ovary. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 22, 387 (1981)
- 102 SMITH E.B., CLARKE-PEARSON D.L., CREASMAN W.T.:
A VP 16-213- and Cisplatin-containing regimen for treatment of refractory ovarian germ cell malignancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 150, 927-931 (1984)
- 103 SMITH J.P.: Treatment of ovarian cancer, in: Carter S.K., Goldin A., Kuretski K. (eds.): Advances in cancer chemotherapy. Jpn Sci Soc Press Tokyo/University Park Press Baltimore 1978, pp 493-503
- 104 SMITH J.P., RUTLEDGE F.N.: Advances in chemotherapy for gynecologic cancer. Cancer 36, 669-674 (1975)
- 105 SPEYER J.L., COLLINS J.M., DEDRICK R.L.: Phase I and pharmacologic studies of 5-Fluorouracil administered intraperitoneal. Cancer Res. 40, 567 (1980)
- 106 SURWIT A., ALBERTS D.S., CRISP W., JACKSON R.A., GROZEA P.N., LEIGH S.: Multiagent chemotherapy in relapsing ovarian cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 146, 613-616 (1983)
- 107 SZEPESI T., KÄRCHER K.H., SEITZ W., KOGELNIK H.D., REINARTZ G., JANISCH H., SZALAY S.: Simultane Radio-Chemotherapie bei fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinomen - Ergebnisse nach 3 Jahren. Wien. Klin. Wschr. 93, 256-261 (1981)
- 108 TROPE C.: A prospective and randomized trial comparison of Melphalan vs Adriamycin-Melphalan in advanced ovarian carcinoma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 22, 469 (1981)
- 109 TUMORZENTRUM MÜNCHEN: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Demeter Verlag München 1984
- 110 VOGL S.W., PAGANO M., DAVIS T.E., HAHN R., CREECH R.H., GORDON P., KAPLAN B.H.: Platinum-based combination chemotherapy versus Melphalan. 13. ICC Vienna 1983. Proc. SY 73 part 207/8

- 111 VOGL S.E., PAGANO M., DAVIS T.E., EINHORN N., TUNIA J.C., KAPLAN B.H.: Hexamethylmelamine and Cisplatin in advanced ovarian cancer after failure of alkylating agent therapy. Cancer Treat. Rep. 66, 1285-1288 (1982)
- 112 VOGL S.E., PAGANO M., KAPLAN B.: Cyclophosphamide, Hexamethylmelamine, Adriamycin and Cisplatin "CHAD" versus Melphalan for advanced ovarian carcinoma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 22, 473 (1981)
- 113 VRIESENDORP R., AALDERS J.G., SLEIJFER D.T., WILLEMSE P.H.B., BOUMA J.: Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with Cisplatin, Vinblastine and Bleomycin (PVB). Cancer Treat. Rep. 68, 779-781 (1984)
- 114 WHARTON T.J., EDWARDS C.L., STRINGER C.A., CELCLOS L.: Chemotherapy and radiation therapy in the treatment of ovarian carcinoma of common epithelial origin. Clin. Obstet. Gynecol. 28, 806-815 (1985)
- 115 WHARTON J.T., RUTLEDGE F., SMITH J.P.: Hexamethylmelamine: an evaluation of its role in the treatment of ovarian cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 133, 833 (1979)
- 116 WILLIAMS C.J., MEAD G.M., MACBETH F.R., THOMPSON J., WHITEHOUSE J.M.A.: Cisplatin combination chemotherapy versus Chlorambucil in advanced ovarian carcinoma. J. Clin. Oncol. 3, 1455-1462 (1985)
- 117 WILLIAMS C.J., MEAD B., ARNOLD A., GREEN J., BUCHANAN R., WHITEHOUSE M.: Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma. Cancer 49, 1778-1783 (1982)
- 118 WILLIAMS S., SLAYTON R., SILVERBERG S., EHRLICH C., EINHORN L., BLESSING J.: Response of malignant ovarian germ cell tumors to Cisplatin, Vinblastine and Bleomycin (PVB). Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 22, 463 (1981)
- 119 WILLSON J.K., OZOLS R.F., LEWIS B.J., YOUNG C.R.: Current status of therapeutic modalities with emphasis on chemotherapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 141, 81-97 (1981)
- 120 WILTSHAW E., EVANS B., GILBY E., DALLEY Y.M.: A phase III prospective randomized study of high dose Cisplatin (100 mg/m²) and low dose Cisplatin (20 mg/m²) and Chlorambucil (0,15 mg/kg) in ad-

vanced ovarian cancer. 13. ICC Vienna 1983. Proc. SE 12.1.9, part 243/47

- 121 WILTSHAW E., STUART-HARRIS R., BARBER G.: Chemotherapy of endodermal sinus tumor of the ovary: Preliminary communication. J. R. Soc. Med. 75, 888 (1982)
- 122 YOUNG R.C., KNAPP R.C., FUKS Z., DISAIA P.J.: Cancer of the ovary, in: De Vita V.T., Tellman S., Rosenberg S.A. (eds.): Cancer Principles and practice of oncology. Lippincott Philadelphia 1985
- 123 YOUNG R.C., DECKER D.G., WHARTON J.T.: Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 250, 3072-3076 (1983)
- 124 YOUNG R.C., CHABNER B.A., HUBBARD S.P., FISHER R.J., BENDER R.A., ANDERSON T.: Advanced ovarian adenocarcinoma: a prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) vs combination chemotherapy (hexa-CAF). N. Engl. J. Med. 299, 1261-1266 (1978)

Zu 2.10: CHEMOTHERAPIE MALIGNER HODENTUMOREN

- 1 BOSL S.J.: Role of Etoposide-based chemotherapy in the treatment of patients with refractory or relapsing germ cell tumors. Am. J. of Med. 78, 423-428 (1985)
- 2 BOSL G.J., GELLER N.L.: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. Cancer Res. 43, 3403-3407 (1983)
- 3 CAVALLI F., MONFARDINI S.: Report on the International workshop on staging and treatment of testicular cancer. Europ. J. Cancer 16, 1367-1372 (1980)
- 4 CLEMM C.H., HARTENSTEIN R., WILlich N., WILMANN S.W.: Vinblastine, Ifosfamide and Platinum (VIP) chemotherapy in bulky seminoma. ECCO 3 (Abstr.) 176 (1985)
- 5 DEWYS W.D., GREEN S.B.: Adjuvant therapy of testicular cancer II, in: Salmon, Jones. Grune & Stratton New York 1984, pp 529-538

- 6 DEWYS W.D.: Basis for adjuvant chemotherapy for stage II testicular cancer. Cancer Treat. Rep. 63, 1693-1695 (1979)
- 7 DIXON F.J., MOORE R.A.: Tumors of the male sex organs, Atlas of tumor pathology, Section VIII Fasc. 31b und 32. Washington DC: AF.J.P. (1952)
- 8 EINHORN L.H., DONOHUE J.P., PECKHAM M.J., WILLIAMS S.D., LOEHRER P.: Cancer of the testis, in: De Vita V.T., Hellmann S., Rosenberg S.A. (eds.): Cancer, Principles and Practice of Oncology, 2nd Edition, J.B. Lippincott Company Philadelphia 1985, pp 979-1011
- 9 EINHORN L.H., WILLIAMS S.D., MANDELBAUM I., DONOHUE J.P.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. Cancer 48, 904-908 (1981)
- 10 EINHORN L.H., WILLIAMS S.D., TRONER M., BIRCH R., GRECO F.A.: The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. New Engl. J. Med. 305, 727-731 (1981)
- 11 EINHORN L.A., WILLIAMS S.D.: Chemotherapy of disseminated testicular cancer: a randomized prospective study. Cancer 46, 1339-1344 (1980)
- 12 EINHORN L.H., DONOHUE J.P.: Cis-Diaminechloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann. intern. Med. 87, 293-298 (1977)
- 13 GRALLA R.J., IRTI L.M., PISKO S.E., SQUILLANTE A.E., KELSEN D.P., BRAUN D.W. jr., BORDIN L.A., BRAUN T.J., YOUNG C.W.: Antiemetic effects of high-dose metoclopramide randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. New Engl. J. Med. 305, 905-909 (1981)
- 14 GREIST A., EINHORN L.H.: Pathologic findings at orchiectomy following chemotherapy for disseminated testicular cancer. J. Clin. Oncol. 2, 1025 (1984)
- 15 HAINSWORTH J.P.: Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and Cisplatin: Results of a south-eastern Cancer study group trial. J. Clin. Oncol. 3, 666-671 (1985)

- 16 HAINSWORTH J.D., EINHORN L.H., WILLIAMS S.D., STEWART M., GRECO F.A.: Advanced extragonadal germ cell tumors: successful treatment with combination chemotherapy. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1, 107 (1981)
- 17 HARTENSTEIN R., CLEMM Ch., WILMANNS W.: Intensified Chemotherapy with Etoposide/Cisplatinum/Bleomycin/Cyclophosphamide (ECBC) in non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT) with poor prognosis. Proc. Europ. Conf. Oncol. (ECCO) 3, 174 (1985)
- 18 HARTENSTEIN R.: Histologische Klassifikation der Hodentumoren. Onkologie 8, Suppl. 1, 4-21 (1985)
- 19 HARTENSTEIN R., CLEMM C., WILMANNS W., SCHMIEDT E.: VIP-Kombination (Vinblastin, Ifosfamid, Cis-Platin): Alternative Chemotherapie des metastasierten Hodenkarzinoms, in: Illiger, Sack, Seiber, Weissbach: Nicht-seminomatöse Hodentumoren, Beiträge zur Onkologie, Bd. 8. Karger Basel 1982, pp 217-223
- 20 HÖFFKEN K., SCHMIDT C.G.: Klassifikation und Stadieneinteilung der Hodentumoren. Dtsch. med. Wschr. 102, 249 (1977)
- 21 JAVADPOUR N., JEFFREY M.D.: Alternative to retroperitoneal lymphadectomy with preservation of ejaculation and fertility in Stage I nonseminomatous testicular cancer. Cancer 55, 1604-1606 (1985)
- 22 JAIN K.K., BOSL G.J., MARTINI N., BATATA M., VURGIN D., GOLBY R.B.: The treatment of extragonadal seminoma. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 23, 146 (1982)
- 23 LOGOTHETIS C.J.: Improved survival with cyclic chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J. of Clin. Oncol. 3, 326-335 (1985)
- 24 MANN K.: Humanes Choriongonadotropin, in: Thomas L. (ed.): Labor und Diagnose, Die Medizinische Verlagsgesellschaft, 2. Auflage 1984, pp 680-686
- 25 MANN K., KARL H.J.: Molecular heterogeneity of human chorionic gonadotropin and its subunits in testicular cancer. Cancer 52, 654 (1983)
- 26 MOSTOFI F.K., SOBIN L.H.: Histological typing of testis tumours. International classification of tumors. Nr. 16. World Health Organization, Geneva 1977

- 27 NEWLANDS E.S.: VP-16 in combinations for first-line treatment of malignant germ-cell tumors and gestational chorion-carcinoma. Sem. in Oncol. Vol. XIII, 1: pp 37-41 (1985)
- 28 LI M.C., WHITMORE W.F., GOLDBEY R., GRABSTEAD H.: Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of testis. J. Am. med. Ass. 174, 1291-1299 (1960)
- 29 LOEHRER P.J., EINHORN L.H., WILLIAMS S.D.: Salvage therapy for refractory germ cell tumors (RGCT) with VP-16 plus Ifosfamid (IFX) plus Cis-Platin (DDP). Proc. Am. Soc. clin. Oncol. 4, 100 (1985)
- 30 OLIVER R.T.: Cis-Platinum in combination or as single agent for metastatic seminoma of the testis or dysgerminoma of the ovary. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2, C-564 (1983)
- 31 PECKHAM M.J., HORWICH A., BLACKMORE C., HENDRY W.F.: Etoposide and Cisplatin with or without Bleomycin as first-line chemotherapy for patients with small-volume metastasis of testicular nonseminoma. Cancer Treat. Rep. 69, 483-487 (1985)
- 32 PECKHAM M.J., BARRETT A.: The treatment of metastatic germ cell testicular tumours with bleomycine, etoposide and cis-platin (BEP). Br. J. Cancer 47, 613-619 (1983)
- 33 PUGH R.C.B.: Pathology of the testis. Blackwell, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne 1976
- 34 SAMUELS M.L., JOHNSON D.E.: Velban plus continous infusion bleomycin (VB-3) in stage III advanced testicular cancer: Results in 99 patients with a note on high dose velban and sequential cisplatinum, in: Johnson D.E., Samuels M.E. (eds.), Cancer of the genitourinary tract by Raven Press, New York, 159-172 (1979)
- 35 SAMUELS M.L., HOLOYE P.Y., JOHNSON D.E.: Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. Cancer 36, 318 (1975)
- 36 SCHEULEN M.E., NIEDERLE N., HÖFFKEN K.: Ifosfamide/ Mesna (IF/M) alone or in combination with Etoposide (IF/M+E): Salvage therapy for patients with metastasized nonseminomatous testicular cancer (NSTG). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., C-379 (1985)
- 37 Maligne Keimzelltumoren des Mannes. In: Schmoll H.J., Peters H.D., Fink U. (eds.), Kompendium internistische Onkologie, Teil 2, Springer Verlag Heidelberg (in Druck)

- 38 SCHMOLL H.J.: Chemotherapie fortgeschrittener Hodentumoren, in: Hellriegel, Weißbach (eds), Hodentumoren, Springer-Verlag, Heidelberg 1985 (in Druck)
- 39 SCHMOLL H.J.: Die adjuvante Therapie bei Hodentumoren, in: Hellriegel, Weißbach (eds): Hodentumoren, Springer Verlag, Heidelberg 1985 (in Druck)
- 40 SCHMOLL H.J., WEISS J., ARNOLD H., DÖLKEN G., MAYR A.: Platinum ultra high dose/Etoposide/Bleomycin in disseminated testicular cancer with poor prognosis. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol 3, C-639 (1984)
- 41 SCHMOLL H.J., DIEHL V., HARTLAPP, ILLIGER J.: Results of a prospective randomized trial: Platinum, vinblastine, bleomycin +/- ifosfamide in advanced testicular cancer. In: Controlled clinical trials in Urologic Oncology. Denis, Murphy, Prout, Schröder (eds), Raven Press, New York, 19-28 (1984)
- 42 SCHMOLL H.J., WÄGNER W.: Adjuvant therapy in resectable stage II nonseminomatous testicular cancer, in: adjuvant therapy of cancer IV. Samon, Jones (eds), Grune & Stratton, New York, 539-548 (1984)
- 43 SCHMOLL H.J.: VP-16 Mono- und Kombinationschemotherapie beim therapierefraktären Hodenkarzinom, in: Seeber S., Nagel G., Etoposid, derzeitiger Stand und neue Entwicklungen in der Chemotherapie maligner Neoplasien, 178-190 (1981), W. Zuckschwerdt Verlag München
- 44 SCHMOLL H.J., RHOMBERG W., DIEHL V.: Ifosfamide (NSC-109724): Activity in testicular cancer using mono- and combination therapy. Curr. Chemother. 1, 1089-1091 (1978)
- 45 STANTON G.F., BOSL G.J.: VAB-6 as initial treatment of patients with advanced seminoma. J. of Clin. Oncol 3, 336-339 (1985)
- 46 TEILUM G., ALBERECHTSEN R., NERGAARD'-PEDERSEN B.: The histogenetic-embryologic basis for reappearance of alpha-fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk-sac tumors) and teratomas. Acta pathol microbiol. scand. A. Pathol. 83, 80 (1975)

- 47 TRUMP D.L., HORTVET L.: Etoposide and very high dose cisplatin: Salvage therapy for patients with advanced germ cell neoplasms. Cancer Treat Rep. 69, 259-261 (1985)
- 48 VAETH M., SCHULTZ H.P.: Prognostic factors in testicular germ cell tumours. Acta Radiol. Oncol. 23, 271-285 (1984)
- 49 VUGRIN D.: The role of chemotherapy and surgery in the treatment of retroperitoneal metastases in advanced nonseminomatous testis cancer. Cancer 55, 1874-1878 (1985)
- 50 VUGRIN D., HERR H.W., WHITMORE W.F. jr., SOGANI P.C., GOLBEY R.B.: VAB-6-combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. Ann. Intern. Med. 95, 59-61 (1981)
- 51 WEISSBACH L., BOEDEFELD E.A.: Therapy in stage I nonseminomatous testicular cancer. Eur. J. Urol. 10, 1-9 (1984)
- 52 WILLIAMS S., EINHORN L.: Disseminated germ cell tumors: A comparison of cisplatin plus bleomycin plus either vinblastine (PVB) or VP-16 (BEP). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., C-390 (1985)

An dieser Stelle bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Hans J. Karl für die Überlassung dieses aktuellen Themas und seine stets freundlichen und hilfreichen Anleitungen sowie bei Herrn Professor Dr. Klaus Mann für seine fachlichen Anregungen.

Lebenslauf

Am 21. Mai 1954 wurde ich, Lieselotte Zilbauer, geb. Weigl, in Nürnberg geboren. Seit November 1971 bin ich verheiratet mit Dr. Franz Zilbauer.

Meine Eltern, Irene Weigl, geb. Stauber, und Guntram Weigl, sind beide Apotheker.

Die schulische Ausbildung begann ich 1960 in München-Harlaching und beendete sie am 8. Juni 1973 mit dem Abitur am Gymnasium in Icking.

Anschließend studierte ich von 1974-1979 Jura und von 1979-1985 Medizin. Die Approbation erhielt ich am 29. Mai 1985. Als Assistenzärztin war ich dann vom Juli 1985 bis zum Januar 1986 in der Dermatologischen Klinik des Centre hospitalier von Fort de France, Martinique - Frankreich, tätig.

Von März 1986 bis November 1986 widmete ich mich ausschließlich meiner Dissertation in München.

November 1986

